

# כימיה בישראל CHEMISTRY IN ISRAEL



בטאון החברה הישראלית לכימיה Bulletin of the Israel Chemical Society

גליון מספר 16, אב תשס"ד Issue No.16 August 2004



70 years to The Israel Chemical Society



# כימיה בישראל - בטאון החברה הישראלית לכימיה

<http://www.weizmann.ac.il/ICS>

גליון מספר 16, אב התשס"ד, אוגוסט 2004

כתובת המערכת: פרופ' משה לוי, מחלקה לחומרים ופני שטח, מכון ויצמן למדע, רחובות 76100, [moshe.levy@weizmann.ac.il](mailto:moshe.levy@weizmann.ac.il)

## נכסים ופרסים

הכנס השנתי ה-70 של החברה יתקיים ב- 15 ו- 16 בפברואר,

2005, בתל-אביב.....33

סימפוזיון לכבוד הענקת פרס וולף לכימיה לפרופ' הארי גריי,

במכון ויצמן למדע.....34

סימפוזיון לכבוד פרופ' צבי רפופורט

נערך באוניברסיטה העברית.....35

סימפוזיון לכבוד פרופ' מריו בקי

נערך במכון ויצמן.....36

פרופ' חיים לבנון נבחר לנשיא סניף הומבולד בארץ.....36

פרופ' אליעזר גלעדי קבל את פרס הרצברג.....36

## מן הארכיון

משה נובומייסקי - מיסד תעשיות ים המלח

בוב וינסראוב, מנהל הספריות, המכללה להנדסה

ע"ש סמי שמעון, באר-שבע ואשדוד.....37

## לזכרו

פרופ' יהודה מזור, מכון ויצמן למדע.....41

תקצירים באנגלית.....43

דבר המערכת.....2

## חאחרים טווחנים

שבעה עשורים לחברה הישראלית לכימיה

שלום ישראל, האוניברסיטה העברית, ירושלים.....3

F2 בכימיה אורגנית - מהחצר האחורית לבימה המרכזית

שלמה רוזן, בית הספר לכימיה, אוניברסיטת תל-אביב.....7

על פרוטונים זריזים ומים איטיים

אהוד פינס, מחלקה לכימיה, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב.....19

Ambiphilic Zinc Carbenoid as a New Tool for  
Multicomponent Condensation Reactions

אילן מרק, הפקולטה לכימיה, הטכניון,

פרס החברה הישראלית לכימיה למדען צעיר, 2003.....24

## חברי המערכת:

משה לוי, מכון ויצמן למדע

ארינון שני, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

שמאי שפיידר, (נשיא החברה), טכניון

## חברי הוועד המנהל של החברה:

שמאי שפיידר - נשיא, זאב אייזנשטט, חיים טוביאס, חיים כהן, מנחם כפתורי,

רמי לידור, רוני נויטן, דליה עבריה, מרים פרייברג, משה קרל

## עיצוב גרפי:

סלי ויזל, מחלקת גרפיקה, מכון ויצמן למדע, רחובות

[www.weizmann.ac.il/graphics](http://www.weizmann.ac.il/graphics)

## דפוס:

המחלקה לדפוס ושכפול, מכון ויצמן למדע, רחובות

[http://www.weizmann.ac.il/RSD/new\\_pages/publish.html](http://www.weizmann.ac.il/RSD/new_pages/publish.html)

שבעים שנה עברו מאז ועידת הייסוד של "הסתדרות הכימאים בארץ-ישראל". פרופ' שלום שראל מביא במאמר ממצה את ההתפתחות של התארגנות הכימאים ביישוב הקטן שהיה קיים אז בארץ. הבעיה המרכזית שעמדה בפני הוועידה היתה מציאת תעסוקה לכימאים הרבים, שהגיעו כפליטים, בעיקר מגרמניה הנאצית. במשך השנים הארגון עבר שנויים רבים ולאחר הקמת המדינה שונה שמו ל "חברה הישראלית לכימיה" והתקבל תקנון חדש. פרופ' שראל היה הנשיא הראשון של החברה במתכונתה החדשה.

כמה שנים לפני כן, ב-1929, קיבל משה נובומייסקי זכיון משלטונות המנדט הבריטי בארץ-ישראל, להקים את מפעלי ים-המלח. את סיפורו של נובומייסקי - חלוץ התעשייה הכימית בארץ ישראל - מביא ד"ר בוב וינטרוב מהמכללה להנדסה ע"ש סמי שמעון, באר שבע ואשדוד.

פרופ' שלמה רוזן, מאוניברסיטת תל-אביב כתב מאמר על פלואור בכימיה אורגנית. מסתבר שתוצרים מכילי פלואור הם מרכיבים חיוניים בחיי היום-יום שלנו ומחזור המכירות שלהם עולה על 100 מיליארד דולר בשנה. המסר שלו הוא שהגו פלואור הוא ריאגנט מאד יעיל, המסוגל לבצע תגובות ייחודיות בכימיה אורגנית, אפילו להכנת תוצרים חסרי פלואור לחלוטין. נוסף לזה, "בניגוד לאגדות הרווחות, העבודה עם פלואור הינה פשוטה ואינה דורשת שום ציוד מיוחד".

ד"ר אהוד פינס, מאוניברסיטת בן-גוריון בנגב, כותב על "פרוטונים זריזים ומים איטיים". ספקטרוסקופיה בתחום הפמטו-שניות ( $10^{-15}$ ) מראה שתגובות מעבר פרוטונים בתגובות חומצה-בסיס הן מהירות ביותר כאשר קיים קשר מימני.

פרופ' אילן מרק, מהטכניון, שזכה בפרס החברה הישראלית לכימיה למדען צעיר, לשנת 2003, כתב מאמר על תגובות בעלות סלקטיביות כירלית תוך שימוש במגיבים אורגנו-מתכתיים, לדוגמא Zn Carabenoide. המטרה היא שליטה על המבנה המרחבי בסיונתות אורגניות תוך כדי הקטנת מספר הצעדים הדרושים והגדלה משמעותית של הניצולות.

לפני זמן קצר נפרדנו מפרופ' יהודה מזור שהיה במשך שנים רבות ראש המחלקה לכימיה אורגנית במכון ויצמן וממעצבי המחקר הכימי במכון. דברים לזכרו מובאים בגליון זה.

# שבעה עשורים לחברה הישראלית לכימיה 1933-2003

עובד מסאמר של פרופ' שלום שראל, האוניברסיטה העברית בירושלים.

נשיאה הראשון של החברה הישראלית לכימיה, במתכונתה הנוכחית, בשנים 1960-1964



ראשיתה של ההתארגנות של ציבור הכימאים בארץ היתה במסגרת "הסתדרות הכימאים בארץ ישראל" בשנים 1933-1948, המשכה ב"הסתדרות הכימית בישראל" בשנים 1948-1960 ומאז 1960 היא ידועה בשם "החברה הישראלית לכימיה".

לפני הקמת מוסדות השלטון הבריטי בארץ ישראל ב-1918, הכימיה לא היתה ידועה להלכה כעיסוק עצמאי - אינטלקטואלי או מעשי. הדבר הוכר ככזה עם הופעתם של כימאים מדופלמים מחוץ לארץ באדמיניסטרציה של המנדט הבריטי, ועם הופעתם, בו זמנית, של עולים בעלי השכלה כימית-אקדמית בגל העלויות השלישית והרביעית. ההתפתחות התרחשה ברמה הפרטית והציבורית.

מדרך הטבע, ההתחלות היו צנועות. ברמה הפרטית, בעלי-הון התקינו מתקנים לבדיקות כימיות לחומרי בניין, כימיקלים לטקסטיל ולתעשייה, למזון ולחקלאות. ברמה הציבורית, הוקמו מכונים לבדיקות רפואיות וכימיות, ומכונים אקדמיים לכימיה וחקלאות. התפתחות זו הוסיקה את תודעת הכימיה בקרב היישוב היהודי, והציבה אותה במקום ראוי במפה המקצועית, הכלכלית, החברתית וההשכלתית בתקופת המנדט הבריטי. משקלה של הכימיה, כלכלית ומקצועית, עלה בהתמדה בחברה ובשלטון. ואמנם, למרות הדלות במשאבי טבע, אך הודות למשאבי האנוש האיכותיים שצמחו בארץ, עלה ערך הייצוא הישראלי בצורה מרשימה.

העלויות השלישית והרביעית היוו תערובת של, מצד אחד, תלוצים אידיאליסטיים, שוחרי עבודה ויצירה התיישבותית, ומצד שני, "קפיטליסטים" זעירים שמהם היו יזמים מוכשרים ונחושים, בעלי תושייה, ובחלקם גם בעלי השכלה כימית, כימית-הנדסית, וכימית-פרמצבטית, כולל רוקחות-תעשייתית. כמוכן, עלו מספר אנשי מדע בעלי שם.

העליה החמישית הביאה למפנה משמעותי בכלכלת הארץ, עקב זרימת הון ואנשי מקצוע מעולים. חל גידול במספר העולים שגורשו מארץ מולדתם ע"י אנשי-העולה בגרמניה הנאצית. מספר הכימאים העולים היה גדול בהשוואה ליכולת הקליטה של הארץ באותם ימים. הברכה שהיתה בעליה האיכותית, הביאה למצוקות קשות בקליטה ובתעסוקה של הכימאים בארץ בגלל העדרם של כלים נאותים להתמודדות בבעיות הדורשות מיומנות וחשיבה יצירתית. אחד הכלים שהועמדו לתכלית זו היה ארגון חטיבה כימית-פרופסיונלית שתפעיל השפעתה בקרב מקבלי ההחלטות בישוב של טרם-מדינה.

**ב-6 באוקטובר 1933** התקיים בירושלים כנס, שיזמה חבורה של אישים מהאוניברסיטה העברית, בראשותו של ד"ר מרדכי בובטלסקי, וכמה כימאים מתל אביב. הכנס כונה בשם "ועידת הכימאים בארץ ישראל". הועידה התקיימה באולם האוניברסיטה העברית על הר הצופים בירושלים, במעמד צירים מירושלים, תל אביב וחיפה, שייצגו כ-300 חברים מכל הארץ. הועידה הוקדשה לנושא מרכזי אחד "מצב הכימאי במדע, בחקלאות ובתעשייה". הוא שיקף למעשה את מצוקת התעסוקה של רבים בקהילה הכימית.

הועידה נעלה בהכרזה על הקמת "הסתדרות הכימאים בארץ-ישראל" שמטרותיה:

(א) פיתוח הכימיה הטהורה והשימושית

(ב) עמידה על משמר האינטרסים החיוניים של הכימאים בארץ

(ג) יצירת לשון עברית-כימית אחידה

(ד) אי-הפרדה בין פעילות מדעית-ציבורית לבין המאבק הפרופסיונלי

(ה) מתן מעמד אוטונומי לסניפים.

ד"ר מרדכי בובטלסקי, נבחר לתפקיד יושב ראש הוועד הפועל, ולידו כמה חברים מארבעת הסניפים בארץ.

ד"ר בובטלסקי, התגלה כדמות דינמית היודע להנהיג ארגון בעייתי של כימאים יוצאי ארצות רבות וחניכי אסכולות שונות. הוא קבע את מקום מושבו של הוועד-הפועל בירושלים, כאשר לימינו היה ד"ר גלזר בתפקיד מזכיר הוועד הפועל. מרכזיותה של ירושלים היתה ללא עוררין מאחר והסניף הגדול בתל אביב היה נתון כולו בבעיות תעסוקה וניהול המעבדה של הסתדרות הכימאים בתל אביב.

המרכיב הפרופסיונלי בא לידי ביטוי רציני בוועידה השנייה של הסתדרות הכימאים שהתקיימה בתל אביב באוקטובר 1935. הוועידה עמדה בסימן זרימת כימאים עולים חדשים בעקבות עליית הנאצים לשלטון בגרמניה. בדיון צוין כי רק כמחצית מ-400 החברים שהיו רשומים בסניפי הסתדרות הכימאים היו מסודרים בעבודה. בשנת 1937 כ-60% מחברי הסניף בתל אביב היו למעשה מובטלים. מקומות העבודה העיקריים באותם ימים היו מוסדות ההוראה והמחקר האקדמיים. מספר החברים בתעשייה או כמוסדות השלטון המנדטוריים היו זעומים ביותר. סידור עבודה למובטלים עמד בראש-סדר היום של הוועידה. כמענה חלקי מקורי למצוקה שנחשפה, העלה סניף תל אביב הצעה לחקים במסגרתה מעבדה כימית מצוידת כראוי שתכליתה לספק אכסניה לכיצוע פרויקטים כימיים שיש בהם פוטנציאל יישומי. נושא התעסוקה עמד בראש סדר היום של כל הוועידות עד לשנות מלחמת העולם השנייה. עם הכרזת המלחמה מצד בריטניה נגד גרמניה השתנה מצב התעסוקה של הכימאים ללא הכר היות והמלחמה גרמה לניתוקה של הארץ ממקורות האספקה המסורתיים שלה. לצורך מציאת חלופות ראויים במצב של ניתוק קווי האספקה הרגילים גויס הפוטנציאל הכימי והמדעי של היישוב היהודי למאמץ המלחמתי של כנות הברית ולמען ייצב מצב האספקה בארץ שנקלעה למצור ימי. גיוס הפוטנציאל זכה להצלחה רבתי ובעקבותיו התחוללה תמורה של ממש במשקלה של הכימיה בכלכלת הארץ, במצבת כוח-האדם, וכן בתודעה הלאומית והבינלאומית. קמו תעשיות חדשות של כימיקלים לתעשייה ולחקלאות, וכן תעשיות, זעירות יחסית, לתרופות ולחומרים רפואיים. לתמורה מעין זו צפוי כי תהיינה השלכות ארוכות-טווח בתחומים שונים. התמורה חוללה שינוי סוציולוגי בקהילה הכימית ודרכה בתודעה האידיאולוגית של הסתדרות הכימאים בארץ ישראל. הדבר בא לידי ביטוי לאחר סיום מלחמת העולם השנייה, בוועידה הארגונית השביעית של הסתדרות הכימאים בספטמבר 1945.

מאז מלחמת העולם עלה במידה ניכרת מספר הכימאים בארץ ישראל, אך הדבר השתקף באופן חלקי בלבד במפקד החברים שנערך לקראת חגיגת יובל העשור הראשון להקמת הסתדרות הכימאים. בוועידת העשור (השישית), שהתקיימה באוקטובר 1943, התפקדו 485 חברים (משלמי מסים) שהיו רשומים בארבעה סניפים.

## הסניף הירושלמי

עם הנהגת לימודי מוסמך בכימיה באוניברסיטה העברית ב-1936, ההרכב האנושי בסניף ירושלים החל להשתנות עם מרכיב צעיר ודינמי יותר שהוביל בתחילת שנות ה-40 לבחירתו של ד"ר ל. י. ובר, כיו"ר הסניף. וובר עבד ככימאי בחברת האשלג, והוא ניחן בתכונות מנהיגותיות חיוביות, כושר ארגוני, ויחסי אנוש מעולים. חזונו היה למצות עד כמה שאפשר את הפוטנציאל האנושי האיכותי באקדמיה ובתעשייה. בשילוב עם העצמאות המוקנית ע"י התקנן לסניפי הסתדרות הכימאים, הוא קבע סדר יום תרבותי, ארגוני, ופרסומי, שיציג דגם לחיקוי לכל הסניפים האחרים. כך ישבץ את ירושלים במקום של כבוד על מפת המדע הארץ-ישראלי.

עם כניסתו לתפקיד, הבחין ד"ר וובר נכונה, שבניגוד לסניף התל אביבי, המודעות הפרופסיונלית בירושלים הייתה נמוכה, ואילו המודעות התרבותית-מדעית הייתה גבוהה. דבר שהכתיב את סדר היום הציבורי שלו בסניף הירושלמי. ואכן הוא קבע יחד עם חברי הוועד הצעירים שגייס, תכנית עבודה לטווח ארוך שעיקרה: (א) פעילות ארגונית, (ב) תקציב ומקורות כספיים חדשים ו- (ג) פעילות תרבותית. הפעילות התרבותית צריכה הייתה לכלול: (1) הרצאות מדעיות בזמנים קבועים לתקופה ארוכה, שהודעות עליהן יתפרסמו בחוזר היוצא אחד לחדש, (2) עריכת ימי-עיון וסדנאות בנושאים העומדים בחזית המדע, (3) הדפסת ההרצאות שהושמעו בימי העיון ובסמינרים למיניהם, והוצאתם לשוק למכירה. הנהלת סניף ירושלים בראשות וובר היתה לסיפור הצלחה. הדוגמא שהוא נתן, אישית וציבורית, השאירה את רישומה בסניף ירושלים לשנים רבות גם לאחר שגמר את תפקידו.

ועד הסניף החליט בשנות ה-40 הראשונות להוציא לאור בדפוס את ההרצאות שהושמעו בימי העיון ובקורסי ההשתלמות שערך פעמיים בשנה. לשם כך הוא נדרש לעורכים מוכשרים שייחקרו על עצמם משימות של ניפוי ועריכה של ההרצאות הכתובות. ואמנם ועד הסניף הצליח לתת למשימה זו צוות של צעירים מבריקים שבצעו את המלאכה.

להלן רשימת הפרסומים שנערכו מטעם ועד סניף ירושלים:

חמרים פולימרים סינתטיים וטבעיים, בעריכת אפרים קצילסקי, 1949.

מבוא למכניקת הקוונטים, בעריכת אהרון קצילסקי 1944.

היגשים חדשים בסטראכימיה - לפי הרצאותיו של J. Harley-Mason.

מבוא לתורת הגרעין - לפי הרצאותיו של פרופ' יואל רקח, בעריכת נורברט נפתלי אורי.

חומרי גלם לתעשייה הכימית בארץ ישראל - סדרת הרצאות שהושמעו ב-1944 בירושלים, בעריכת א. צ. רצ'קובסקי 1945. אנונימיים - סדרת הרצאות שהושמעו בדצמבר 1945, בעריכת בנימין שפירא. שיטות אנליטיות בכימיה - סדרת הרצאות שהתקיימה ביוני 1945, בעריכת ברטה פרלמוטר ואפרים קצילסקי. כימיה אורגנית תיאורטית - קורס השתלמות, בעריכת פליקס ברגמן, אפרים קצילסקי, וי. שכטר 1947. ליום הולדתו השבעים של פרופ' חיים ויצמן הוציאה הסתדרות הכימאים קובץ בשם "מחקרים בכימיה" בעריכת יהודה הירשברג, ממכון זיו ברחובות. הקובץ הכיל מאמרים בכימיה אורגנית, אי-אורגנית, פיסיקלית, ביולוגית, חקלאית ותעשייתית, 1944. דגם הפעילות שטבע ד"ר וובר בירושלים הקרין על אלה שבאו אחריו. בסוף 1945 נבחר פרופ' ל. פרקש, שהיה ראש המחלקה לכימיה פיסיקלית באוניברסיטה העברית, כיו"ר הסניף בירושלים. עמו נבחרו ד"ר נח רייבנך, מנהל מפעל פניציה בירושלים, וד"ר ויינפלד, חוקרת בחברת האשלג - כחברי ועד.

### עיתון "הכימאי העברי"

הסניף התל אביבי הוציא כתב-עת דו-חודשי תחת הכותרת "הכימאי העברי". הגיליון הראשון החל להופיע ביוני 1943 וכבר זכה לשבחים מבאי הועידה הארצית השישית (יובל העשור), שהתקיימה בתל אביב בסוכות של אותה שנה. רעיון פרסום כתב-עת תקופתי המשקף את הנעשה ונשמע בשדה הכימיה בארץ ובעולם זכה לתהודה נלהבת בקרב צירי הועידה ובא לידי ביטוי מידי בהחלטתה: "להיכנס למשא ומתן עם סניף תל אביב כדי להפוך את העיתון "הכימאי העברי" לבטאון של הסתדרות הכימאים. ואמנם, מתאריך זה ואילך חדל "הכימאי העברי" לשמש את סניף תל אביב בלבד, והפך מאז 1944 לכלי הביטוי הרשמי של ההסתדרות הארצית אשר זכה בשם "בטאון הסתדרות הכימאים בא"י". למרבה הצער הוא הפסיק הופעתו בתחילת שנת 1947, כנראה עקב המתיחות ששררה בארץ ערב מלחמת השחרור.

### הבחירה הפרופסיונלית

כל הועידות הראשונות העמידו בראש סדר יומן את בעיות התעסוקה והאבטלה, אבל רק בועידת יובל-העשור (השישית) ננקט צעד שעשוי היה להניב פירות. זה התבטא בהחלטת הועידה להטיל על הועד הפועל לבוא בקשר עם "הסתדרות העובדים הכללית" כדי לדון בשאלות פרופסיונליות בעלות עניין משותף.

בועידה הארצית השביעית ב-1945 גולל ד"ר אהרון קצילסקי, שנשא ונתן עם הועד-הפועל של הסתדרות העובדים, את פרוגרמת "החטיבה ההסתדרותית של כימאים עובדים", שעיקרה הפרדה פונקציונלית בהסתדרות הכימאים בין האינטרסים הפרופסיונליים (המזדהים עם אלה של כלל צבור הפועלים) לבין האינטרסים הכימיים אקדמיים. "החטיבה" תצטרך לטפל במלחמתו הכלכלית של הכימאי, והחברות בה תהיה תלויה כרצונם החופשי של החברים. "החטיבה" תמשיך להוות חלק אינטגרלי של הסתדרות הכימאים, ולא תצטרף לגוף אחר, כגון אגודת המהנדסים, שבה יהיו בטלים בשישים ולא ייהנו מהגנה נכונה על זכויותיהם. החזון הגדול יותר היה הקמת הסתדרות פרופסיונלית ארצית של עובדים אקדמיים, שתכלול גם את החטיבה הכימית ותשמש כוח רציני בהתפתחות הארץ.

הצעתו של אהרון קצילסקי התקבלה בסיפוק רב ונכללה בהתאם בהחלטות הועידה. בהחלטה נאמר: "הועידה מצהירה שהיא תראה בעין יפה הקמת חטיבה מיוחדת בהסתדרות העובדים, בתנאי שזכות ההכרעה בעניינים יסודיים, הנוגעים לכלל הכימאים, תהיה בידי "מרכז הסתדרות הכימאים". הועידה מטילה על הועד המרכזי החדש לסייע בהקמת "החטיבה". כמו כן היא מטילה על הועד המרכזי להקים ועדה לעניינים פרופסיונליים.

האירועים הדרמטיים התכופים שטלטלו עמוקות את אושיות החיים בארץ למשך השנתיים הבאות דחו את העיסוק הפרופסיונלי לתקופה אחרת לחלוטין בה קמה מדינת ישראל, אשר בה כללי המשחק הציבוריים השתנו ללא הכר.

### הועד הפועל והמרכז עוברים מירושלים לחיפה

מאז ייסודה ב-1933, עברה הסתדרות הכימאים שינויים רבים. כללית, ציבור הכימאים נכנס לעידן שלאחר מלחמת העולם השנייה, ומאידך, אירועים אלימים בין יהודים לבריטים שהסתיימו עם סיום המנדט הבריטי והכרזה על הקמת מדינת ישראל. סדר היום של הועידה הארצית השמינית שהתקיימה ב-14 באוקטובר 1946 שיקף נאמנה את השינויים שהתחוללו עד אז, וההחלטות שהתקבלו הצביעו על סיום עידן, והתחלת עידן חדש.

העידן החדש בא לידי ביטוי עם בחירתו של פרופ' היימן, כיו"ר הסתדרות הכימאים הארצית, והעתקת מושבו של הועד

הפועל מירושלים לחיפה. כמו כן חלו שינויים במבנה האדמיניסטרטיבי של הוועד הפועל - מינוי מזכיר אדמיניסטרטיבי בשכר לביצוע שורה ארוכה של משימות ומטלות שנקבעו בוועדות קודמות, כולל הקמת החטיבה בהסתדרות העובדים. הוחלט על הוצאת כתב-עת תקופתי שיביא את דבר ההסתדרות הכימאים הן לחברים והן לציבור הרחב, ועל קיום ועידה ארצית אחת לשנה. הוחלט גם על הקמת סקציה של מורים לכימיה, והקמת מוזיאון כימי-פדגוגי. היו"ר החדש נקלע תוך חדשים ספורים למצב של נתק תקשורתי מפאת המאורעות הביטחוניים-פוליטיים. ההסתדרות הכימאים הייתה משותקת למעשה עד תום הקרבות במלחמת השחרור.

### מלחמת השחרור והקמת המדינה

הקמת מדינת ישראל מתחה קו בין העידן הבראשיתי של טרם-מדינה לעידן של מדינה עצמאית. נפתחו אופקים חדשים לכימיה ולכימאים ולעידן מתמשך של פיתוח טכנולוגי, תעסוקתי ותקשורתי שהייתה מלווה בפריסה גיאוגרפית רחבת מידות. לתמורות אלה היו מגוון השלכות מבניות, מוסדיות, גיאוגרפיות ואידיאולוגיות. מוסדות כימיים וותיקים ויוקרתיים כגון, המכון לכימיה של האוניברסיטה העברית על הר הצופים, וכן מפעל האשלג בירושלים וכים-המלח, נפגעו קשות מהלחימה בירושלים וסביבותיה. הם התאוששו מהמכה הקשה רק כעבור שנים מספר. לעומת זאת, למכון ויצמן למדע, היטיבו נסיבות המלחמה והוא זכה מאז לתנופת פיתוח מתמשכת. עם פרוץ מלחמת השחרור קמה מתוך שורות החיל המגויס (שהכיל מאות כימאים), יישות כימית חדשה, שהעמידה את הכימיה לשרות המלחמה ונקראה בשם חיל מדע - חמ"ד. את חוט השדרה היוו כימאים, פיסיקאים, וביולוגים צעירים, בוגרי מוסדות ההשכלה הגבוהה בארץ. לאחר שחרורם מהצבא הם סיפקו למדינה עתודה למנהיגות מדעית וטכנולוגית, שממנה נהנתה גם ההסתדרות הכימית בישראל (יורשתה של ההסתדרות הכימאים בארץ ישראל).

במהלך מלחמת השחרור ולאחריה ציבור הכימאים במדינה גדל בשיעור ניכר בארבעה תחומים עיקריים: באקדמיה, בתעשייה, בביטחון, ובמינהל הציבורי (משרדי ממשלה וכו'). כתוצאה מהמציאות החדשה חל שינוי מהפכני במצבו הסוציו-אקונומי של ציבור זה. השינוי חל בשני היבטים עיקריים: א) האבטלה למעשה נמוגה. נוצרו מקומות עבודה חדשים בתעשייה ובאקדמיה, המשוועים לכוח-אדם מדעי וטכני בענפי כימיה מסורתיים וחדשים. ב) חל שינוי גדול במיקומם הגיאוגרפי של הכימאים במדינה. הפריסה הגיאוגרפית החדשה הקיפה, בנוסף לערים הגדולות, גם ריכוזים קטנים יותר, המרוחקים מהמרכז. כתוצאה מזה זיקתם למוסדות ההסתדרות הכימית איבדה לגבם כל משמעות.

שינויים אלה הקרינו ישירות על תקפותם של דפוסי המחשבה הארגונית שהונחו ע"י האבות המייסדים של ההסתדרות הכימאים בארץ ישראל. ואמנם, באחת הוועידות שלאחר מלחמת השחרור (חסר תיעוד על התאריך) הוחלט על שינוי שם ל "ההסתדרות הכימית בישראל".

השינוי הוא באידיאולוגיה כמענה לאתגר למציאות המשתנה. הוא בא לבטא שלשה דברים: א) במהות, הארגון יהיה מדעי-תרבותי, שייצג את הכימיה הן ברמה הארצית והן ברמה הבינלאומית, ואיננו יותר פרופסיונלי-מקצועי של כימאים עובדים. ב) עניינה של ההסתדרות הכימית יתרכז בקידום הכימיה כדיסציפלינה מדעית וטכנולוגית. ג) ההסתדרות הכימית בישראל תהיה מכאן ואילך צנטרליסטית, ולא פדרציה של סניפים. תחילתו של עידן זה בחיפה, מקום מושבו של יו"ר הוועד הפועל והמרכז. ההנהלה של ההסתדרות הכימית החדשה המשיכה את מושבה בחיפה עד לשנת 1959.

### החברה הישראלית לכימיה

החברה הישראלית לכימיה במתכונתה הנוכחית הוקמה ב-1960. נשיאה הראשון היה פרופ' ישראל שראל מהאוניברסיטה העברית. החברה רשומה כעמותה שתכליתה לטפח ולייצג את הכימיה הטהורה והשימושית הן במישור הארצי והן במישור הבינלאומי.

פרטים נוספים על ממלאי התפקיד בחברה, מטרותיה והתקנון שלה ניתן למצוא באתר החברה <http://www.weizmann.ac.il/ICS>



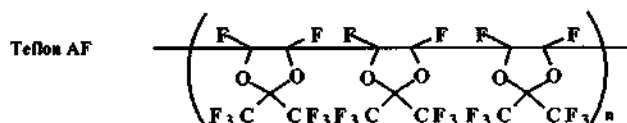
## תקציר

הכימיה הפלואורו-אורגנית הינה ענף חשוב ביותר בכימיה היום, ומחזור הכספים הסובב סביב החומרים המכילים פלואור הינו למעלה מ- 100 מיליארד דולר לשנה. לפני למעלה מ- 20 שנה החילונו בפיתוח הפוטנציאל של יסוד הפלואור עצמו, תחילה כראגנט פלואורניציה ומאוחר יותר כראגנט המסוגל לבצע ריאקציות ייחודיות בכימיה אורגנית שתוצריות חסרי פלואור לחלוטין. בדרך כלל תוצרים אלו לא יוכלו להתקבל אלא בעזרת הפלואור או לחילופין סינתזה אלטרנטיבית שלהם קשה ביותר. התוצאות הנ"ל מושגות ישירות בעזרת F<sub>2</sub> (ראה למשל הפיסקה על אקטיבציה של מקומות בלתי אפשריים) או בעזרת ראגנטים הנגזרים ישירות מיסוד זה כמו אצטיל היפופלואוריט (CH<sub>3</sub>COOF), XFm (X = Br, m = 3, X = I, Br, m = 1) מתיל היפופלואוריט (MeOF) והקומפלכס האצטוניטרילי של החומצה ההיפופלואורית (HOF·CH<sub>3</sub>CN) הנחשב לראגנט העברת החמצן הטוב ביותר שהכימיה יכולה להציע. בסקירה קצרה זו מוצגות גם מספר מטרות סינתטיות שהכימאים ניסו להגיע אליהן במשך עשרות רבות של שנים ללא הצלחה ואולם בעזרת שיטות חדשות שנגזרות מהעבודה עם F<sub>2</sub> ניתן להשיגן באופן משביע רצון. בניגוד לאגדות הרווחות, העבודה עם F<sub>2</sub> הנה פשוטה ואינה צורכת שם ציוד מיוחד.

## הקדמה

הכימיה הפלואורו-אורגנית הנה אחד הענפים הדינמיים ביותר במדעי הכימיה. כך למשל Seebach<sup>1</sup> מגדולי הכימאים בעולם, כתב בסקירה נחשבת ביותר הדנה בעתיד שטחי הכימיה השונים, שלמרות התוזה הניכרת לכיוון מדעי הביולוגיה, הרי עתידה של הכימיה הפלואורו-אורגנית נראה מבטיח מאד, האתגרים גדולים וכיווני הפיתוח האפשריים מגוונים ביותר. בטבע כמעט ואין ידועות תרכובות פלואורו-אורגניות<sup>2</sup> ובניגוד לשטחים אחרים בהם היה למדענים מודל מסוים לחיקוי, הרי הכימיה הפלואורו-אורגנית הנה עדות לכישרונו של האדם להמציא ולפתח שטחים כמעט יש מאין. פיתוח זה החל בעיקר בזמן מלחמת העולם השנייה, ולאחריה היה שטף אדיר של חומרים המכילים אטום זה. ואכן קשה לנו לתאר את החיים היום ללא המוצרים המגוונים שהכימיה הזו מציעה.

בגלל חוזק הקשר היוצא דופן שבין הפחמן לפלואור והדמיון ברדיוסים האטומיים שבין הלוגן זה למימן, אנו מוצאים בשטח מדע החומרים עשרות רבות של פולימרים יציבים ביותר המכילים יסוד זה כשהבולטים ביניהם הנם הטפלון לסוגיו, הנפיון וגזרותיו, ויטון ו- Kel-F ולאחרונה טפלון AF אחד מהסיבים האופטיים המעולים ביותר (ציור מס. 1). אנו מוצאים חומרי שטח רבים המגנים הן על מטוסים בפני שחיקה מהחיתוך עם האוויר והן על שטחים בפני אנשים השופכים עליהם כוסות קפה. שמני סיכה יציבים בעלי קשרי C-F רבים מאפשרים למנועים לעבוד שנים ללא הפסקה, ואם יש צורך בצבעים יציבים במיוחד לא נופתע למצוא מספר רב של אטומי פלואור במבנה שלהם. אחד מהגזים האינרטיים ביותר המשמש רבות בתעשיות המתכת, האלקטרוניקה והמכשור הרפואי הנו SF<sub>6</sub>, ואם בגזים עסקינן, אי אפשר שלא להזכיר את הפראונים השונים. אלו שינו את פני האנושות ללא הכר בכך שאפשרו בניית מתקני קירור בכל גודל שניתן לעלות על הדעת החל ממזגני



ציור מס. 1 (תמונה צבעונית בכריכה האחורית)

מכונות ומקרים ביתיים ועד למיזוג הבניינים הגדולים ביותר בעולם. הפראונים, חומרים מאד יציבים, לא דליקים ולא רעילים, מטיפוס CFC (Fluoro Chloro Carbons) בעלי הנוסחה הכללית C<sub>x</sub>F<sub>y</sub>X<sub>n</sub> (X = Cl, Br, I) נתנו גם דחיפה גדולה לתעשיות האלקטרוניקה (חומרי ניקוי ללוחות אלקטרוניים), להגברת הבטיחות מפני שרפות בהיותם חמרי כיבוי מעולים ולצרכי "ניפוח" בתעשיות הפולימרים (סולית נעל מפוליאורתן למשל, מלאה בבועות אוויר שנוצרו ע"י פראונים בשלב הפילמור). לפראונים היו עוד שימושים רבים אחרים אולם בתחילת שנות השמונים של המאה ה- 20 התברר שמקור חוזקם - יציבותם הרבה - הוא גם עקב אכילס שלהם - ויציבות זו מאפשרת

לחלק ממולקולות אלו להגיע לסטרטוספירה שם הן מתפרקות רדיקלית ע"י קרינת ה-UV החזקה ומשחררות אטומי Br, Cl או I. אטומים אלו משמשים קטליזטורים מאוד אפקטיביים לפרוק האוזון הנמצא בשכבות אלו והמגן עלינו מפני קרינת UV קטלנית. הדבר הביא לכך שכל הפראונים הוצאו היום מכלל שימוש והתחליפים שפותחו - חומרים מטיפוס HFC (Hydrogen Fluoro Carbon), החסרים את ההלוגנים מפרקי האוזון, ממלאים את מקומם בהצלחה מירכית. לעיקר התהילה מכל מקום, זכתה הכימיה הפלואורו-אורגנית בזכות חלקה האדיר בפרמצויטיקה ובחקלאות. באמצע שנות ה-50 מוצא הכימאי היהודי יוסף פריד, אז בחברת Squibb, ש-9- פלואורוקורטיזול פעיל כנגד דלקות ויתר מרעין כישין באופן משמעותי יותר מהקורטיזול עצמו. המחקר הזה שימש כיריית פתיחה למרוץ אדיר בין מאות מכוני מחקר תעשייתיים ואוניברסיטאיים להכנת תרופות וחומרים לצרכי רפואה וקידום החקלאות. ההצלחה היתה מדהימה. די אם רק נזכיר דוגמאות מחומרים אנטי דלקתיים (בטא-מתזון), חומרים אנטידפרסנטים (פרוזק), חומרים אנטי סרטניים (נגזרות של 5-פלואורו אורציל), פלואורו סוכרים-כחומרים אנטי וירליים (הרפס, HIV), האנטיביוטיקות המודרניות ממשפחות ה-quinolone (norfloxacin, ciprofloxacin) וה-oxaunomicin, ברייזים ועורקים מלאכותיים ועוד תוצרים רבים אחרים. ניתן למצוא היום את אטום הפלואור בלמעלה מ-130 תרופות מאושרות ע"י ה-FDA ועוד רבות נמצאות לפני אישור.

שטח אחר בו יש לפלואור תפקיד מרכזי הינו טומוגרפיה הפוזיטרונים (PET) המתפתחת בקצב מהיר. היות והגוף לא תמיד מבחין בין פלואור למימן הרי ניתן להכין תרכובות עם איזוטופ ה- $^{18}\text{F}$  משחרר הפוזיטרונים. חומרים אלו מצטברים לעיתים קרובות באברים או תאים מסוימים כגון תאי סרטן או רקמת המוח שניתן למפותם וללמוד רבות על תפקודם (ציור מס. 2). בישראל יש מרכז PET שלם אחד - בהדסה ירושלים - תחת הנהגתו של ד"ר אייל משעני המספק את חלק הארי מהביקוש לשרות זה.

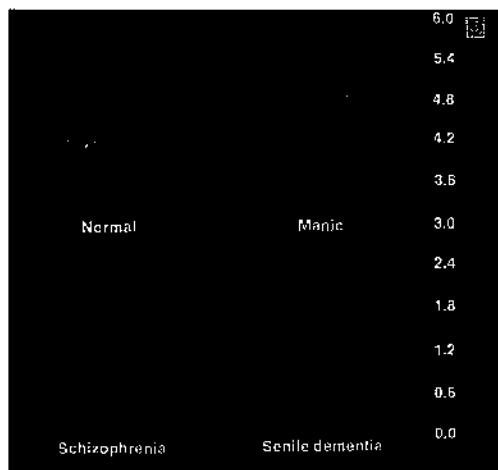
כדאי גם להזכיר שדם מלאכותי הינו אמולסיה של תרכובות פרפלואורו שונות (כגון - פרפלואורו דקלין ופרפלואורו טריבוטיל אמין) וכן את כל חומרי ההרדמה המודרניים כדספלורן, סבופלורן ועוד המכילים אטומי פלואור לרוב. גם בחקלאות מככב אטום זה בעיקר בחומרים אינסקטיצידים ופסטיצידים רבים ודי אם נזכיר את ה-Cascade, Triflane או את הספר של פרופ' אברהם בקר המתאר מאות רבות של חומרים פלואורו-אורגניים בעלי פעילות ביולוגית. היום כמחצית מהחומרים החדשים הנכנסים לשימוש חקלאי מכילים אטום פלואור.

אין פלא איפה שמחזור הכספים השנתי סביב חומרים שיש בהם יסוד זה מגיע היום עד ל-100 מיליארד דולר ו-6% מכל החומרים המתוארים ב-Chemical Abstracts מכילים את הקשר F-C.

למרות כל העושר האדיר הזה הרי עד לפני זמן לא רב השיטה הכמעט יחידה להכניס פלואור למולקולות אורגניות היתה דרך שימוש בפלואור נוקלאופילי שמקורו כחומצה ההידרופלורית HF ובמלחי הפלואור השכיחים כגון KF.

למעשה לא עלה על הדעת שיתכן וניתן להשתמש גם ביסוד עצמו כספק לאטומי פלואור היות וה"אמת" המקובלת והידועה אמרה שהיסוד הפעיל ביותר בטבלה המחזורית  $\text{F}_2$ , ישרוף ויהרוס כל דבר שיבוא במגע איתו. על ראקציות אלקטרופיליות כמעט ואף אחד לא רצה לשמוע היות וזהו הרי היסוד האלקטרוניטיבי ביותר בנמצא.

התמול מזלי ובנעורי הייתי במגע קרוב עם שני ענקים שלימדו אותי לנסות ולתת הזדמנות גם לדברים שנראים בלתי אפשריים. הכוונה לפרופ' א. ד. ברגמן (ממקימי המדע בארץ) שהכימיה של הפלואור היתה החביבה ביותר עליו ולפרופ' דרק ברטון (חתן פרס נובל) שהציע לבדוק נכונות האגדות על  $\text{F}_2$ . ואכן, מטרת המחקר שלנו בעשרים וחמש השנים האחרונות היתה לבדוק האם ניתן לרתום את הפלואור האלמנטרי למטרות פלואורניציה ולהגיע לחומרים שקשה מאוד לקבלם עם פלואור נוקלאופילי. מהר מאוד התברר שהתשובה הנה חיובית. יותר מכך, הסתבר להפתעתנו שניתן להשתמש ביסוד זה גם למטרות סינטטיות שלא קשורות לכימיה של הפלואור והמובילות לתוצאות שקשה מאוד ואף בלתי אפשרי להשיגן ללא השימוש בהלוגן זה.



ציור מס. 2 (תמונה צבעונית בכריכה האחורית)

## ראקציות פלואוריציה

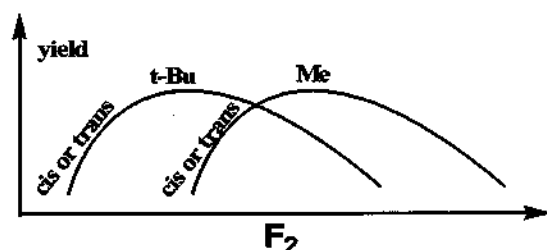
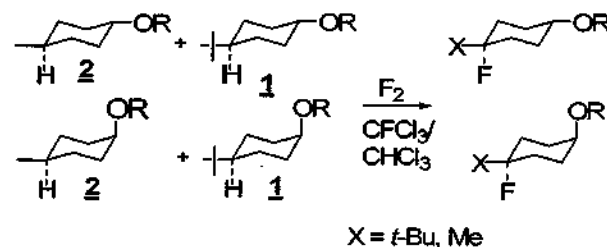
### אקטיבציה של מקומות בלתי אפשריים בעזרת $F_2$

הקשר F-F הנו קשר חלש (כ- 39 קק"ל/מול). Lagow ואחרים משתמשים בתכונה זו לעיתים קרובות להחלפת כל המימנים במולקולות נתונות בפלואור במנגנון רדיקאלי.<sup>5</sup> היה מעניין לדעת באם ניתן ל"שכנע" את הפלואור להיכנס לריאקציות גם בעלות אופי יוני. במקרה כזה יהיה בידינו אחד האלקטרופילים החזקים ביותר בכימיה היות והפלואור הנו הרי היסוד האלקטרונייבי ביותר!

ואכן בריכוזי  $F_2$  נמוכים (5-15% בחנקן) ובעזרת סולבנטים פולריים שהינם גם דונורים של מימנים חמוצים במדת מה, נתן להשיג ריאקציות בעלות אופי יוני כשהקוטב החיובי של מולקולת הפלואור פועל בהכרח כאלקטרופיל. כתוצאה מכך פיתחנו כבר בתחילת מחקרנו מלפני כ- 20 שנה, את אחת הריאקציות הייחודיות של הפלואור האלמנטארי בכימיה אורגנית שהתבררה גם כייחודית ביותר מבין כל ארסנל הריאקציות בכימיה. "כ"בוטס", ראקציה זו גם סיפקה הוכחה סינטטית מרשימה לקיום יון הקרבונים הלא-קלסי.

היות ומדובר כאלקטרופיל חזק ביותר, יכול הפלואור האלקטרופילי לתקוף גם את האלקטרונים של קשרי CH שונים. מובן שמבין קשרי ה-CH הרבים במולקולה אורגנית ממוצעת יעדף האלקטרופיל לתקוף את אלו בעלי הצפיפות האלקטרונית הגבוהה יותר, או במילים אחרות את קשרי ה-CH בעלי היברידיזציה  $sp^3$  מכסימלית. ברור שקשרים כאלו הם בעיקר קשרי C-H שלישוניים הרחוקים מאלמנטים מושכי אלקטרונים. ואכן ניסיון תחרות בין זוגות האיזומרים של 4-טרז-בוטיל צקלוהכסנול (1) ו-4-מתיל צקלוהכסנול (2) המתואר בציור מס. 3 ממחיש את הדברים.

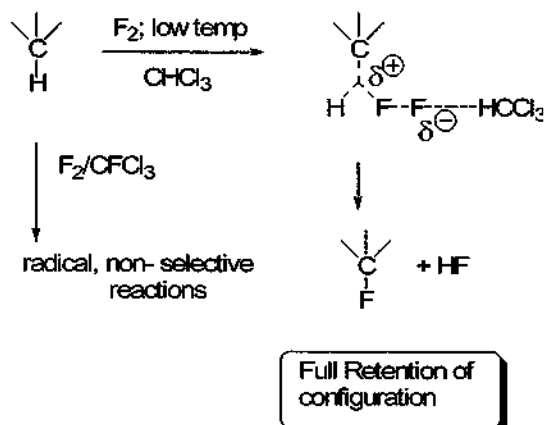
קבוצת הטרז-בוטיל הנה דונור אלקטרונים טוב יותר מאשר הקבוצה המתילית ולכן הקשר פחמן-מימן השלישוני יהיה בעל היברידיזציה  $sp^3$  ואילו הקשר פחמן-מימן המקביל כ-2 בעל היברידיזציה  $sp^3$  (X>Y).<sup>6</sup> שינוי קטן זה באופי האלקטרוני של הקשר מספיק טוב לקוטב החיובי של הפלואור להתקשר עם אלקטרוני הקשר CH השלישוני בחומר 1 במועדף על פני 2 וזאת למרות ההפרעה הסטרית הגדולה בהרבה של הקבוצה הטרז-בוטילית. יתרה מכך, אנו עדים לשמירת קונפיגורציה מוחלטת וכאשר הניסוי מבוצע על זוג איזומרי הציס 1 ו-2 אין זליגה לתוצרי הטרנס היציבים יותר! התכונה האחרונה הזו של שמירת קונפיגורציה שנצפתה בעשרות רבות של ריאקציות מביאה למסקנה שבניגוד לריאקציות הקלאסיות בהן התקפת מגיב מביאה ליצירת רדיקל, קרבוקטיון, קרבואניון, מצב מעבר אופיני ל-SN2 וכדומה, הרי כאן מצב המעבר מתאפיין בהתקפה חזיתית נדירה ביותר על אלקטרוני הקשר C-H ויצירת יון קרבונים לא קלאסי של שני אלקטרונים שלושה מרכזים. מצב מעבר כזה הוצע בזמנו ע"י גורג' אולא (חתן פרס נובל) אולם עד לעבודתנו זו התמיכה הניסיונית בו היתה מזערית. לסולבנט בתהליך זה יש תפקיד מכריע ביכולתו לשמש כאקספטור, דרך קשרי מימן, לקוטב הנוקלאופילי של מולקולת ה- $F_2$  (ציור מס. 4) ובלעדיו אנרגיית מצב המעבר בתהליך יצירת יון הקרבונים הלא-קלאסי הנה גבוהה מדי ותהליכים רדיקליים הרסניים משתלטים על מהלך הריאקציה.



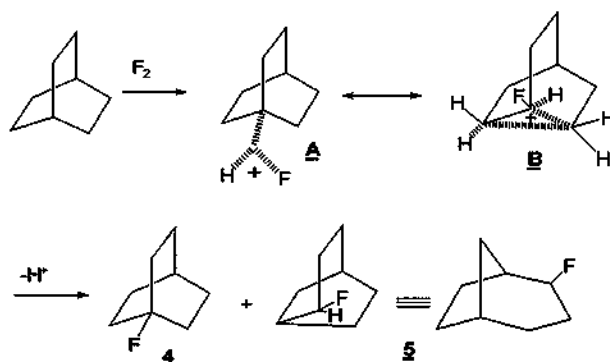
ציור מס. 3

תמיכה מעניינת שלב יצירת יון הקרבונים הלא-קלאסי ניתן לראות בריאקציה של [2.2.2] ביציקלואוקטן (3) עם  $F_2$  (ציור מס. 5). בניגוד לעשרות רבות של ריאקציות מקבילות אחרות כאן מקבלים שני תוצרים 4 ו-5 כיחס של 1:1. תוצר 4 הנו המוצר המצופה ואולם תוצר 5 הנו תוצר הנובע מתהליך שחלוף. ההסבר לתופעה הנו שבמצב המעבר אנו מוצאים את יון הקרבונים הלא-קלאסי A החמש קווארדינטיבי מיוצב רוזנטיבית (מצב B) כאשר בשני המצבים יש 8 אלקטרונים סביב כל פחמן - דרישה הכרחית ליון קרבונים מסוג זה.<sup>7</sup>

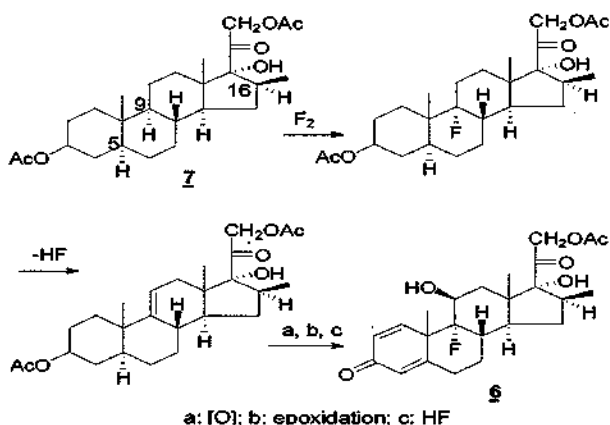
אחת התוצאות המשמעותיות ביותר של כימיה זו הנה "אקטיבציה של מקומות בלתי אפשריים". ברור שמשרעת סקירה זו איננה מאפשרת דיון



ציור מס. 4



ציור מס. 5



ציור מס. 6

מפורט בנושא ייחודי זה אולם דוגמא אחת יתכן ותדגים את האפשרויות העצומות הגלומות בתהליך. בטא-מתזון (6) הנו חומר אנטי דלקתי שמחזור הכספים הקשור בו הנו למעלה מ-500 מיליון דולר לשנה. חומר המוצא הנו הסטרואיד 7 הזול יחסית. בעוד שניתן לראות מיידית איך לבצע את הטרנספורמציות הדרושות בטבעת A הרי אין בנמצא דרך כימית שתאפשר הכנסת הקבוצה הפלואורוהידרינית בטבעת C. לשם כך אנו זקוקים לקשר כפול. כשאנו בוחנים את כל המימנים בחומר המוצא (למעלה מ-30) אנו מבינים אינטואיטיבית, כמו גם כל תוכנת חישוב הדנה בצפיפות אלקטרונים, שהקשרים בין המימנים השלישוניים לפחמנים הם בעלי היברידיוצית p הגבוהה ביותר. אלא שבאלו יש חמישה - המימנים בעמדות 5, 8, 9, 14 ו-16. המימנים 8 ו-9 הנם הרחוקים ביותר מיסודות מושכי אלקטרונים כחמצן ואילו מימן 8 מופרע ביותר ממטרית המתילים האנגולריים 18 ו-19. הקשר C-H שעל פחמן 9 נותר אם כן בעל הצפיפות האלקטרונית הגבוהה ביותר (גם לפי הרגשתנו וגם אליבא דתוכנות המחשב). ואכן הפלואור האלמנטרי מתקיף קשר זה באופן מועדף. זוהי ספציפיות ללא תקדים של היסוד הראקטיבי ביותר בכל הטבלה המחזורית. דהידרופלואוריציה עוקבת ליצירת קשר כפול הינה קלה וכמותית ומשם לפלואורוהידרין הרצוי (ציור מס. 6) או למעשה לכל ראקציה מבין אלפי הראקציות שניתן לבצע על אולפינים, הדרך סלולה.

אין בנמצא שום תהליך כימי אלטרנטיבי היכול לשפועל מקומות "בלתי אפשריים" כגון אלו בשלב אחד או אף במספר שלבים בודדים.

### אצטיל היפופלואורייט $\text{CH}_3\text{COOF}$

חומרים בעלי הקשר החלש חמצן-פלואור כמו  $\text{CF}_3\text{OF}$  היו ידועים עוד מימי מלחמת העולם השנייה. אחד המיתוסים, מכל מקום, אמר שלא יתכן ויהיו חומרים שבהם הקבוצה ההיפופלואורייט תהיה קשורה לקבוצה אלקילית המכילה מימן, היות ומיד תהיה אלימנציה של HF (תהליך תרמודינמי מאוד מועדף). כמו אגדות רבות אחרות הקשורות ליסוד הפלואור גם זו הוכחה כמופרכת. ואכן לפני שנים העברנו  $\text{F}_2$  מהול בחנקן דרך סוספנציה של  $\text{AcONa}$  /  $\text{AcOH}$  בפראון או אצטוניטריל והתקבלה תמיסה מתמצנת. מהר מאוד התברר שהחומר המתמצן הוא

אכן אצטיל היפופלואוריד,  $\text{CH}_3\text{COOF}$ , שהתכונה הבולטת בו הינה הפלואור הקשור לחמצן שפועל כאלקטרופיל מצוין.<sup>8</sup> עם הזמן החומר הפך לראגנט מוביל בכל פלואורניציה אלקטרופילית. אנו השתמשנו בראגנט זה בין היתר לפלואורניציות של אנולים שונים המוליכות ליצירת  $\alpha$ -פלואורוקרבונילים (קטונים וחומצות)<sup>9</sup> החשובים ביותר מבחינה ביולוגית. פלואורניציות של טבעות ארומטיות משופעלות,<sup>10</sup> יצירת  $\alpha$ -פלואורו-אתרים<sup>11</sup> וסיפוח האלמנטים  $\text{F}$  ו- $\text{AcO}$  לקשרים כפולים - סיפוח המתרחש בהעדפה ברורה למנגנון  $\text{syn}$  (ציור מס. 7) נחקרו גם הן ביסודיות.<sup>9</sup>

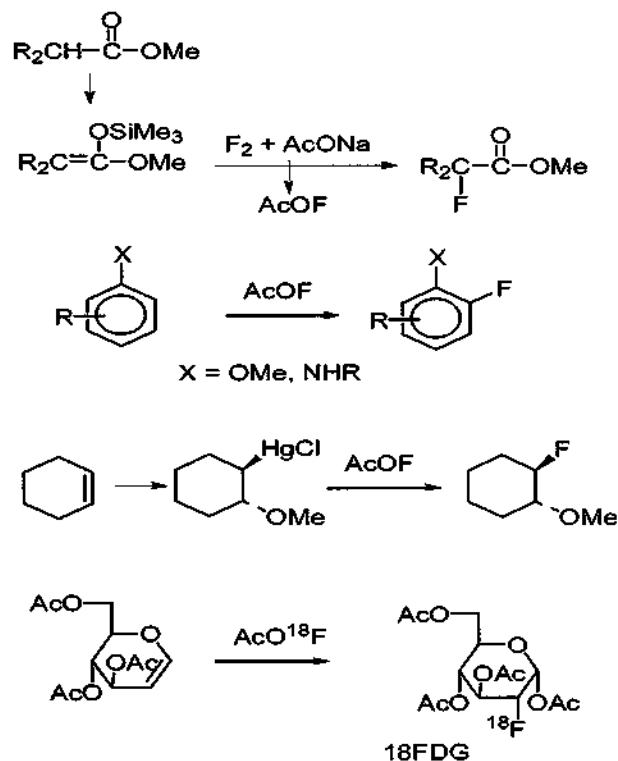
בדיעבד, התברר שריאקציה אחרונה זו, הנה בעלת חשיבות אדירה לשטח שבזמנו כלל לא עבדנו עליו - טומוגרפית הפוזיטרונים (PET). שטח זה, שהיום מרכז סביבו מיליארדי דולרים, היה בזמנו על סף קריסה היות והחומר העיקרי הדרוש לתפעול, אז כמו היום, הינו פלואורו-דאוקסיגלוקוז עם איזוטופ הפלואור המלאכותי  $^{18}\text{F}$  (18-FDG). בחצי הראשון של שנות השמונים ניתן היה להשיג חומר זה בניצולת רדיואקטיבית של כ-0.01% וברור שהדבר היווה מכשול אדיר לפיתוח ענף מדעי זה. הכנסת האצטיל היפופלואוריד לתמונה שינה מצב זה מיסודו. קל היה להכין את איזוטופ ה- $^{18}\text{F}$  מ- $\text{Ne}$  ודרך ה- $\text{AcOF}$  עלתה ניצולת ה-18-FDG לכ-40%! היום אגב מכינים את החומר בצורה שונה אולם ללא פיתוח ה- $\text{AcOF}$  ספק אם ה-PET היה שורד.

### ברום טריפלואוריד $\text{BrF}_3$

ברום טריפלואוריד ידוע זה למעלה מ-50 שנה. בכימיה אורגנית, מכל מקום, לא היה לו שום תפקיד מלבד בסיתוזה של חומרי ההרדמה המודרניים כ-sevoflurane וניגורותיו.<sup>12</sup> הדבר נבע, כמו במקרה של  $\text{F}_2$ , בעיקר מפחד מיסטי. אמנם זהו ראגנט מאוד ראקטיבי והוא מתפרק במהירות רבה במגע עם סולבנטים המכילים חמצן בסיסי כמו מים, אצטון, אתר וכדומה, אולם טיפול נכון ובחירת סולבנטים מתאימים כמו  $\text{CHCl}_3$  ו- $\text{CFCl}_3$  מאפשרים לו להשתתף בריאקציות המובילות לחומרים שקשה לקבלם באופן אחר. לאחר מחקר די אינטנסיבי עם  $\text{IF}$  ו- $\text{BrF}_3$  הרגשנו בטוחים למדי לצעוד שלב אחד קדימה ולהפגיש את ה- $\text{BrF}_3$  עם הכימיה האורגנית.

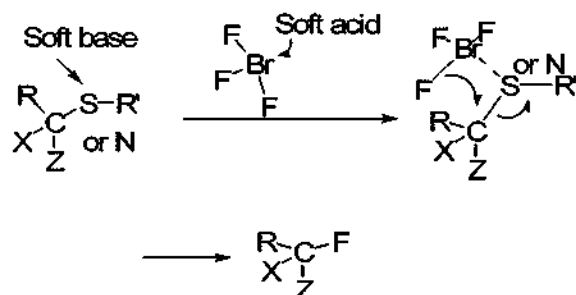
למרות היות ה- $\text{BrF}_3$  חומר מסחרי, מצאנו שהדרך הנוחה ביותר לקבלו הינה בריאקציה ישירה בין ברום לפלואור. את הברום טריפלואוריד המתקבל כך באופן כמותי, ניתן לאחסן בכלים של טפלון או נחושת ללא הגבלת זמן.

קשרי הברום-פלואור ב- $\text{BrF}_3$  הנם קשרים די חלשים ולכן ריאקציות רדיקליות לא סלקטיביות והרסניות יכולות להתרחש בנקל. המפתח לריאקציות מוצלחות מבחינה סינטטית טמון ביכולתנו לקבץ את מולקולת הראגנט באזור רצוי בחומר המוגב, להשרות אורה פולרית שתעודד ריאקציות בעלות אופי יוני, והחשוב מכל, להביא את אטומי ה- $\text{F}$  שניתן לראותם כפלואורידים ערומים, קרוב למרכז אלקטרופילי. כל הדברים הנ"ל מושגים ע"י ניצול העובדה שהברום בראגנט זה הינו חומצת לואיס רכה וניתן לקמפלקסו בנקל עם בסיסי לואיס רכים. יש על כן להכין את הסובסטרט כך שיכיל אלמנטים של בסיסי לואיס כאלו. באופן כללי החלפת חמצן קרבונילי למשל, בגזרת כל שהיא המכילה חנקן, או אף טוב מכך - גפרית, עונה על דרישה זו ואכן מתוך עשרות רבות של ריאקציות שעשינו עולה התמונה המפורטת בציור 8 בה מתואר המנגנון הכללי שלפיו מתנהלות רוב הריאקציות המוצלחות עם  $\text{BrF}_3$ .



ציור מס. 7

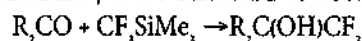
# Characteristic 1<sup>st</sup> Step Mechanism of Many BrF<sub>3</sub> Reactions



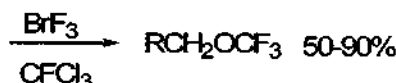
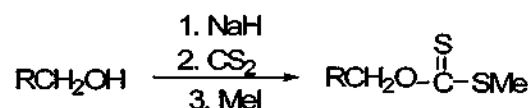
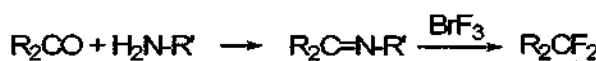
ציור מס' 8

אחת הראקציות הראשונות שבוצעו עם ראגנט  $CF_3$  היתה החלפת קרבונילים בקבוצת ה-  $CF_3$  החשובה. הטרנספורמציה בוצעה ע"י יצירת נגזרת הידרונית כל שהיא והפגשתה עם  $BrF_3$ . ריאקציה זו כמו גם יתר הריאקציות עם  $BrF_3$  מתרחשת תוך שניות מעטות בטמפרטורה שבין  $-15^{\circ}C$  ל-  $+25^{\circ}C$ , כשבאופן כללי הניצולות המתקבלות הן בטווח של 50 - 85%. ריאקציה חשובה נוספת שבוצעה עם ראגנט זה היא הפיכת הקבוצה הכהולית, דרך הקסנטט, לטריפלואורומתיל אתר המתאים בניצולות של 50 - 85% (ציור מס' 9). יש לציין שעד להופעת ה-  $BrF_3$  לא היתה דרך פשוטה וכללית לקבל אתרים אלו החשובים כל כך לתעשייה הפרמצויטית.

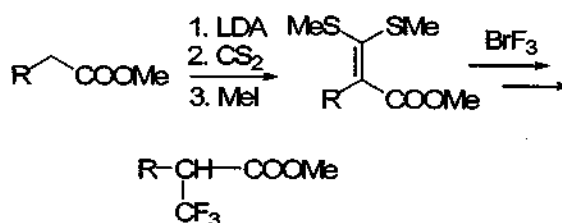
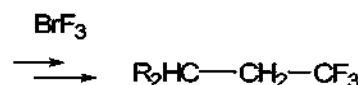
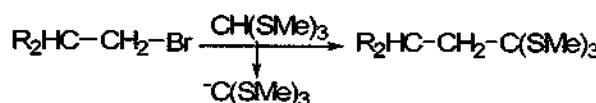
קבוצת ה-  $CF_3$  חשובה לאין ערוך בכימיה הפרמצויטית ומאות רבות של מאמרים וסקירות עוסקות בה.<sup>16</sup> משערים שחלק מחשיבותה בכך שהיא מעניקה לתרופות עמידות יתר בפני פרוק אנזימטי והליפופיליות הגבוהה שלה מקלה על מעבר התרופה דרך הממברנות הליפידיות העוטפות את רוב התאים החיים. לא מפתיע אם כן, המרוץ של עשרות מעבדות לפיתוח דרכים חדשות לבניה או הכנסה של קבוצה זו למולקולות אורגניות שונות. אחת הדרכים המוצלחות הינה השימוש בטרומתיל טריפלואורומתיל סילן -  $CF_3SiMe_3$ . חומר יקר זה פועל בדרך כלל עם קרבונילים לתת את הטרופלואורומתיל הידרין המתאים:<sup>17</sup>



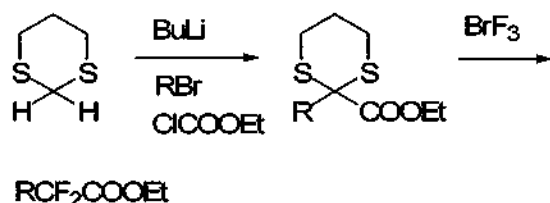
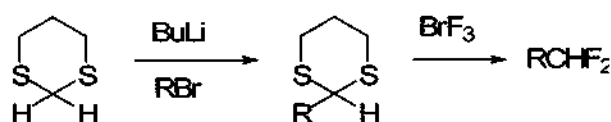
היתה חסרה מכל מקום דרך כללית שמשמשת באלקיל הלידים מצויים להשגת הנגזרות הטרופלואורומתיליות המתאימות. אנו מצאנו שנגזרות של תיואורטו אסטרים המוכנות בקלות מאלקיל הלידים פועלות עם ברום טריפלואוריד לתת את נגזרות ה-  $CF_3$  בניצולות סבירות ביותר (ציור 10).<sup>18</sup> נגזרות גופרית אחרות עזרו לנו לפתח בפעם הראשונה שיטה כללית להכנסת הקבוצה הטרופלואורומתילית החשובה לעמדה -  $\alpha$  לחומצות קרבוקסיליות.<sup>19</sup> השיטה מתוארת בציור 10 וטמון בה ערך מוסף בכך שהיא גם מספקת דרך נוחה להכנסת איזוטופ ה-  $^{18}F$  לתוך הקבוצה הטרופלואורומתילית. השימוש בדיתיאנים אינו מוגבל לראקציות מעלה ואנו השתמשנו בהן להכין גם את הקבוצות המבוקשות מאוד בכימיה פרמצויטית: הקבוצות הדיפלואורומתיליות<sup>20</sup> וה-  $\alpha, \alpha$ -דיפלואורו חומצות קרבוקסיליות (ציור 11).<sup>21</sup>



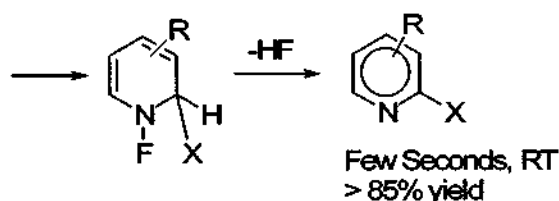
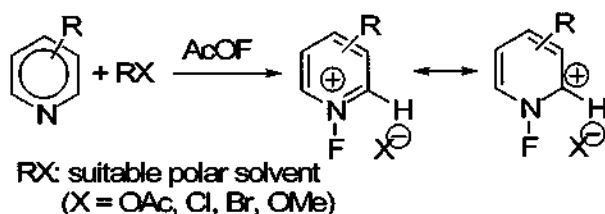
ציור מס' 9



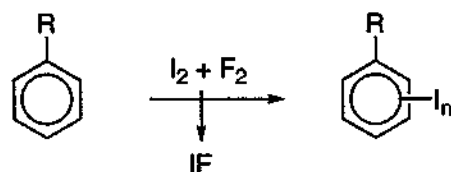
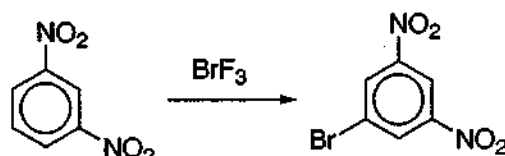
ציור מס' 10



ציור 11



ציור מס' 12



ציור מס' 13

## נקודת ההתחלה $\text{F}_2^-$ קו הסיים: חומרים חסרי פלואור שקשה ביותר להשיגם בדרכים קונבנציונליות

לפני כ- 20 שנה היתה זו משימה קשה מאוד לשכנע כימאי העוסק בתרכובות פלואור-אורגניות לחשוב להשתמש ב-  $\text{F}_2^-$  כראגנט מוצא עבור ריאקציות שבהן הוא עסק. לשכנע כימאי אורגני מהשורה לנסות ולהשתמש בפלואור עבור ריאקציות שבין תוצריהן לבין פלואור אין ולא כלום היה, בסבירות גבוהה, מסתיים בשיוך המציע לקבוצת האנשים המנסים להשתמש בחול לצרכי הפקת זהב. היום המצב שונה בתכלית. כימאים מוכנים להקשיב גם לרעיונות כאלו וחלק ניכר מהם אף לנסות טרנספורמציות מסוג זה בעצמם. ואכן כפי שנראה, הפלואור וראגנטים הגזורים ממנו ישירות, יכול לשמש אמצעי שאין שני לו בביצוע ריאקציות מסוג זה.<sup>22</sup> אנו נסקור כאן רק מספר ריאקציות אופיניות.

## הידרוכסילציות והלוגנציות של חומרים ארומטיים.

ראינו שקל לקבל אצטיל היפופלואורית - AcOF, היודע לקשור את אטום הפלואור למרכיבים עשירי אלקטרוניים. מסתבר שניתן להשתמש באלקטרופיליות זו גם למטרות אחרות. וכך יכול ראגנט זה להגיב כמעט עם כל מערכת פירידינית בעלת מימן בעמדה 2 ולהתמיר מימן זה בפונקציה חמצנית כמו אצטוקסי או הידרוקסי. טרנספורמציות מסוג זה היו קיימות גם בעבר אך בדרך כלל דרשו טמפרטורות גבוהות מאוד, זמני ריאקציה ארוכים והתוצר התקבל באחוזים בודדים. בריאקציה עם AcOF (ציור 12) הפלואור האלקטרופילי מתקשר עם החנקן הבסיסי ואילו קבוצת האצטוקסי עם המרכז החיובי שנוצר. היווצרות HF וחזרה לארומטיות מאפשרות לריאקציה להתרחש בטמפרטורת החדר ולהסתיים תוך שניות בצולות הקרובות לכמותיות. יתרה מכך באם משתמשים בסולבנט שמתקפלס כמדידה זו או אחרת על החנקן הפירידיני כמו 2-ברומו או 2-אלקוקסי פירידינים גם כן בניצולות טובות ביותר.<sup>23</sup>

BrF<sub>3</sub> ו- BrF, IF שימשו אותנו רבות בריאקציות

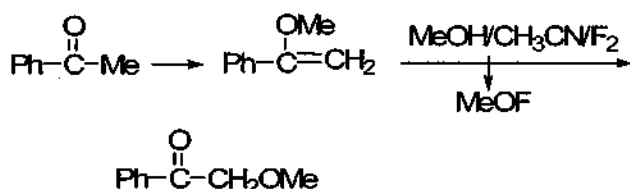
פלווארינציות למיניהן אולם היה קשה להתעלם מהעובדה שבדאגנטיס אלו נמצא הלוגן נוסף שהוא אלקטרופיל חזק יותר אף מהתערבות  $Br_2/AlCl_3$  המשמשת למשל לברומינציות אלקטרופילית על טבעות ארומטיות. אחת הבעיות בשיטה ותיקה זו היא הכמויות הגדולות של ה- $AlCl_3$  הדרושות. בעיה שניה היא שהקומפלקס הנייל אינו מספק ברום אלקטרופילי חזק דיו על מנת להעביר ברומינציה ארומטית טבעות מאד אינרטיים כמו למשל דיניטרובנזן. יודינציה ארומטית בעייתית אף יותר ולמרות הביקוש הגבוה לתרכובות פולי-יודוארומטיות המשמשות כחומרי ניגוד בטומוגרפיות שונות, ההיצע הסינטי קטן. בדאגנטיס מטיפוס  $XF_3$  (X = Br, I) יש באופן טבעי הלוגן שהוא אלקטרופיל חזק ביותר היות והוא קשור בקשר קוולנטי לאטום האלקטרונגטיבי ביותר המצוי בטבע. הדבר מאפשר ברומינציה<sup>24</sup> ויודינציה<sup>25</sup> ארומטית ללא תוספים למיניהם (ציור 13) ואילו ה-HF המשתחרר והמשמש כח מניע נוסף לראקציה, יכול להילכד בקלות ע"י בסיסים זולים ולהפוך למלחים שאינם מזהמים את הסביבה.

### אלקיל היפולואוריטים - ROF

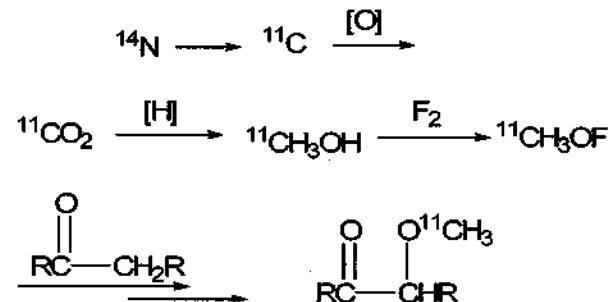
שאלה: מה המולקולה האורגנית הקטנה ביותר שלא היתה ידועה עד לפני שנים לא רבות? למעשה היו שלוש: MeOH, MeOF ו-MeHe. יש הרבה מאמרים תאורטיים שעסקו בחומרים אלו והמסקנה החד משמעית היתה שהם לא יוכלו להתקיים, ונדאי לא לפרקי זמן הארוכים משכיר של שניה. בעוד שמסקנה זו נשארה נכונה עד היום עבור שני החומרים הראשונים הרי החומר השלישי - MeOF, הוכיח שהכללות בכימיה אורגנית מסוכנות לעיתים. העברת  $F_2$  דרך מתנול ואצטוניטריל אכן מייצרת באופן מפתיע MeOF. אפשר לבדוד חומר זה לצרכי כל הבדיקות האפשריות<sup>26</sup> אך לצרכי עבודה שוטפת ניתן לעבוד עם התמיסה שלו המתקבלת ישירות ללא שום בידוד או ניקוי נוסף. מלבד עניין הגודל, MeOF ייחודי בתכונה נוספת - זהו החומר היחיד המשמש מקור ליון המתוקסיליום  $MeO^+$ . יחוד יון זה בולט בעיקר על רקע של אלפי הראקציות בתן מעורב יון המתוקסי הידוע  $MeO^+$ . הדבר פותח כמובן אפשרויות סינטטיות רבות שהיו חסומות בעבר. וכך למשל ניתן להעביר קרבנילים, דרך האנול שלהם, מתוקסילציה מיידית (ציור 14) בעוד שבעבר היה צריך מספר שלבים רב כדי להגיע למטרה זו.<sup>27</sup>

ריאקציה זו התגלתה גם כריאקציה שימושית לטומוגרפית הפוזיטרונים (PET) כאשר יש רצון לבנות קבוצת מתוקסי עם איזוטופ  $^{14}C$  (זמן מחצית החיים כ-20 דקות).<sup>28</sup> בגלל זמן התגובה המידי בין ה-MeOF לבין האנול, הרי מהלך הריאקציה המתואר בציור 14 אינו לוקח יותר מדקות בודדות - דרישה הכרחית כאשר מדובר באיזוטופים קצרי חיים.

האם ניתן להכין אלקיל היפולואוריטים נוספים? התשובה חיובית אמנם אך האפשרויות מוגבלות לעוד שני היפולואוריטים בלבד. חומר שיש בו מימנים  $\alpha$  - לקבוצה ההידרוכסילית כגון אתנול אכן יתפרק מיד כפי שניבאו החישובים השונים אולם אתנול שבעמדה -2 יש שני אטומי דאוטריום ( $CH_3CD_2OH$ ) נותן בריאקציה עם  $F_2$  את ההיפולואוריט המתאים. חמר זה



מכל מקום מתפרק במגע עם כל חומר אורגני ולכן איננו שימושי בסניתזה.<sup>29</sup> טרץ-בוטנול לעומת זאת נותן גם הוא את ההיפולואוריט (ציור 15) ובמקרים שהפרעה סטרית איננה פקטור מכריע הוא מגיב עם מרכז נוקלאופילי על ידי תרומת צורן הטרץ-בוטוקסיליום -  $t-BuO^+$  המתאים.<sup>30</sup>

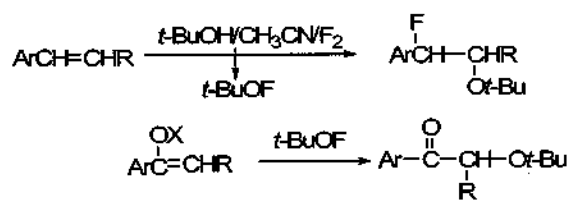


ציור מס. 14

### הקומפלקס האצטוניטרילי של החומצה ההיפולואוריט - $HOF \cdot CH_3CN$

התרומה הגדולה ביותר של  $F_2$  לכימיה האורגנית הכללית הינה ללא ספק הקומפלקס  $HOF \cdot CH_3CN$ . החומצה ההיפולואוריט ידועה זה למעלה מ-25 שנה וסונתזה לראשונה על ידי Appelmann שמדד את כל הנתונים הספקטראליים שלה.<sup>31</sup> לידי שימוש סינטי חומצה זו לא הגיעה מאחר והיא יציבה למשך דקות בודדות בלבד וגם זה בטמפרטורה של

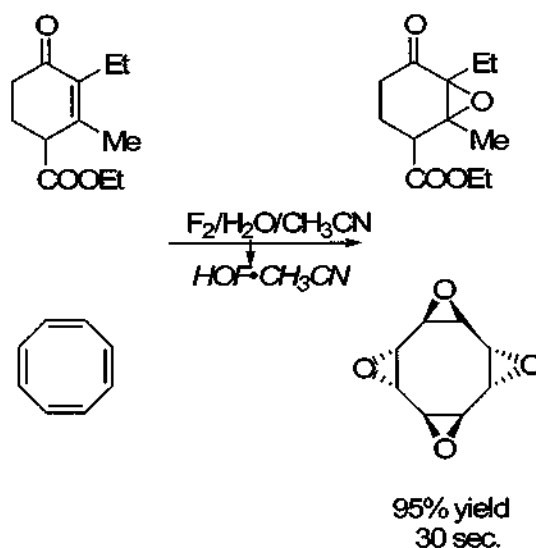




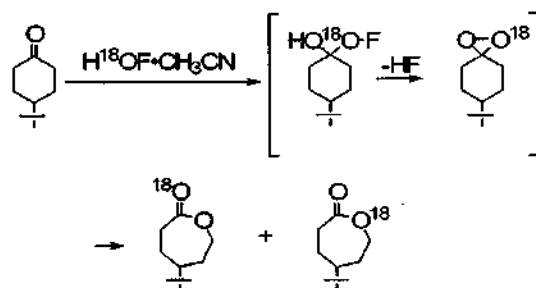
$t\text{-Butoxylum} - "t\text{-BuO}^+" - \text{an electrophilic } t\text{-butoxylation species.}$

#### ציור מס. 15

ביצענו מגוון גדול של ריאקציות עם  $\text{HOF} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  שאת חלקן אנו מביאים כאן באופן תמציתי. התוצאות יוצאות הדפוס של תגובות אלו עזרו להכתיר את הקומפלקס הנ"ל בתואר "ראגנט העברת החמצן הטוב ביותר שהכימיה יכולה להציע". הסיבה לעילות העברת החמצן נעוצה כמובן בעובדה שבניגוד לפר-חומצות או דיאוקסידים, שבהם החמצן האלקטרופילי קשור לחמצן נוסף ולכן הפולריזציה יחסית קטנה, כאן הוא קשור ליסוד היחיד ביותר אלקטרונוגטיבי ממנו - פלואור. הדבר מגביר כמובן את האלקטרופיליות של החמצן במידה מאד משמעותית. אחת התכונות היותר מרשימות היא האפקטיביות של הראגנט בראקציות אפוקסידציה. אנו לא נתקלנו למעשה בשום קשר כפול עמיד בפני ראגנט זה. קשרים כפולים רגילים כגון סטילבן או ציקלואהקסן עוברים אפוקסידציה כמותית תוך פרקי זמן של שניות בודדות. אולם גם חומרים שלא ניתן לעשות להם אפוקסידציה ישירה בשום דרך אחרת כמו חומצה פומית למשל, מגיבים עם  $\text{HOF} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  לתת האפוקסיד המתאים תוך כעשרים דקות. אפילו קשרים כפולים טטראמתמרים עניי אלקטרונים שהאפוקסיד שלהם אף לא היה ידוע, היות ולא היתה אפשרות להכינו בשום דרך אחרת, לא עומדים בפני כוחו של קומפלקס זה (ציור 16).<sup>33</sup> השוואה משעשעת במידת מה בין  $\text{HOF} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  לבין ראגנטי אפוקסידציה אחרים ניתן לראות מהאפוקסידציה של ציקלואקטטטראן (ציור 16). בספרות מדווח על כך שניתן לקבל את הטטרא-אפוקסיד המתאים עם דימתיל דיאוקסירן, אלא שלהשלמת הראקציה דרושות למעלה מ-400 שעות.<sup>34</sup> על מנת להגיע לאותן תוצאות עם  $\text{HOF} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  היה צורך להמתין 30 שניות (!).<sup>35</sup>



#### ציור מס. 16



#### ציור מס. 17

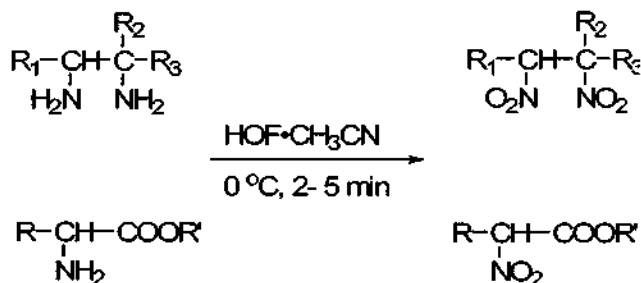
$100^\circ\text{C}$ . וכך במשך כ-15 שנה נשאר חומר זה קבור במעמקי הספרות ללא שום שימוש והתייחסות למרות הפוטנציאל הרב הגלום בו.

אנו מצאנו שאם מעבירים פלואור גזי דרך אצטוניטריל המכיל כ-10% מים הרי מתקבל חומר מחמצן שהינו קומפלקס החומצה עם אצטוניטריל.<sup>32</sup> קומפלקסציה זו מייצבת את החומצה עד לידי שעתים-שלוש בטמפרטורת החדר. בתנאים אלה ניתן היה כבר לחשוב על שימוש בראגנט זה לצרכים סינטיים. ואכן

ביצענו מגוון גדול של ריאקציות עם  $\text{HOF} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  שאת חלקן אנו מביאים כאן באופן תמציתי. התוצאות יוצאות הדפוס של תגובות אלו עזרו להכתיר את הקומפלקס הנ"ל בתואר "ראגנט העברת החמצן הטוב ביותר שהכימיה יכולה להציע". הסיבה לעילות העברת החמצן נעוצה כמובן בעובדה שבניגוד לפר-חומצות או דיאוקסידים, שבהם החמצן האלקטרופילי קשור לחמצן נוסף ולכן הפולריזציה יחסית קטנה, כאן הוא קשור ליסוד היחיד ביותר אלקטרונוגטיבי ממנו - פלואור. הדבר מגביר כמובן את האלקטרופיליות של החמצן במידה מאד משמעותית. אחת התכונות היותר מרשימות היא האפקטיביות של הראגנט בראקציות אפוקסידציה. אנו לא נתקלנו למעשה בשום קשר כפול עמיד בפני ראגנט זה. קשרים כפולים רגילים כגון סטילבן או ציקלואהקסן עוברים אפוקסידציה כמותית תוך פרקי זמן של שניות בודדות. אולם גם חומרים שלא ניתן לעשות להם אפוקסידציה ישירה בשום דרך אחרת כמו חומצה פומית למשל, מגיבים עם  $\text{HOF} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  לתת האפוקסיד המתאים תוך כעשרים דקות. אפילו קשרים כפולים טטראמתמרים עניי אלקטרונים שהאפוקסיד שלהם אף לא היה ידוע, היות ולא היתה אפשרות להכינו בשום דרך אחרת, לא עומדים בפני כוחו של קומפלקס זה (ציור 16).<sup>33</sup> השוואה משעשעת במידת מה בין  $\text{HOF} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  לבין ראגנטי אפוקסידציה אחרים ניתן לראות מהאפוקסידציה של ציקלואקטטטראן (ציור 16). בספרות מדווח על כך שניתן לקבל את הטטרא-אפוקסיד המתאים עם דימתיל דיאוקסירן, אלא שלהשלמת הראקציה דרושות למעלה מ-400 שעות.<sup>34</sup> על מנת להגיע לאותן תוצאות עם  $\text{HOF} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  היה צורך להמתין 30 שניות (!).<sup>35</sup>

קומפלקס זה שימש גם להוכחת גאונות של כימאים גדולים שפעלו בעבר. באייר, מפתח הראקציה המפורסמת באייר-ויליגר, הציע מנגנון להעברת קטונים לאסתרים, בעזרת פר-חומצות, שעובר דרך הדיאוקסירן המתאים. חצי מאה מאוחר יותר פון דורינג מהרוורד הפריך מנגנון זה והראה בשורת ניסיונות עם האיזוטופ  $^{18}\text{O}$  שהראקציה אינה עוברת דרך הדיאוקסירן.<sup>36</sup> כמעט חצי מאה נוספת נדרשה על מנת להראות שבאייר, למרות שלא דייק בהצעת המנגנון שלו עם פר-חומצות, הרי הלך מחשבתו היה בהחלט נכון וריאקציה באייר-ויליגר המבוצעת על ידי  $\text{HOF} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  (שאגב הינה הרבה יותר יעילה מהראקציה המקבילה עם פר-חומצות) אכן עוברת דרך הדיאוקסירן המתאים (ציור 17).<sup>37</sup>

העברת אטום חמצן להטרו אטומים אחרים מתבצעת אף היא בעילות ללא תקדים יחסית לראגנטים אחרים בכימיה



ציור מס. 18

אורגנית. אמינים אליפטיים וארומטיים מועברים תוך שניות בטמפרטורה נמוכה לרכובות הניטרו המתאימות.<sup>38</sup> הקומבינציה בין ראגנט העברת חמצן חזק ביותר לבין התנאים העדינים הדרושים לתהליך מאפשרים עוד שתי ראקציות בקטגוריה זו שהיו בלתי אפשריות עד עתה. וכך ניתן לחמצן בנצולות טובות ביותר כל חומצה אמינית לחומצה  $\alpha$ -ניטרוקרבוקסילית<sup>39</sup> ורכובות 1,2 - דיאמיניות, שנסיונות חמצון בעבר גרמו לשבירת הקשר פחמן-פחמן, לרכובות ה-1,2 - דיניטרו המקבילות (ציור 18).<sup>40</sup>

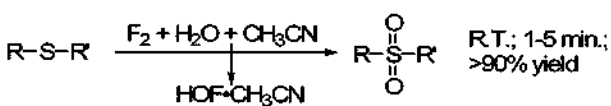
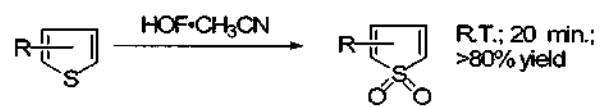
תנאים עדינים אלה איפשרו גם לחמצן תיופנים שונים לרכובות ה-S,S-דיאוקסיד המתאימות (ציור 19). תרכובות אלו נדירות למדי היות וכל שיטות ההכנה הפוטנציאליות דורשות חימום וזמני ראקציות ארוכים על מנת להתגבר על הארומטיות של הטבעת התיופנית. התוצאה, בדרך כלל, ראקציות דילס אלדר בלתי רצויות.

בניגוד לתיופנים, כל סולפיד מצוי מתחמצן בנקל לסולפון המתאים בעזרת מיוון גדול של מחמצנים קונבנציונליים.

במקרה של סולפידים עניי אלקטרונים מכל מקום, הרי כל המחמצנים הנ"ל מפסיקים לפעול.  $HOF \cdot CH_3CN$  מצליח יפה גם במקרים כאלה, אם כי זמני הראקציה יכולים להתארך עד לכדי מחצית השעה ויותר (ציור 19).<sup>41</sup>

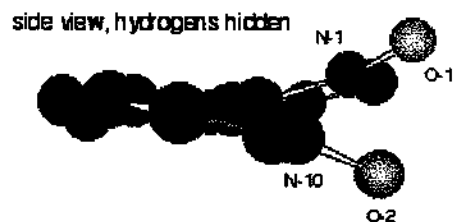
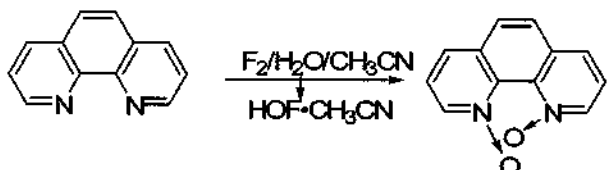
שתי ראקציות זכו לאחרונה לתשומת לב רבה. הראשונה היא חימצון 1,10 - פנטרולין ל-1,10 - פנטרולין-N,N-דיאוקסיד. במשך כ-50 שנה ניסו כימאים וביניהם Corey ו-Woodward לקבל חומר זה ואולם המכסימום שכולס הגיעו אליו היה המונו-אוקסיד. הבעיה כמובן שאין מקום במפרץ של ה-1,10 - פנטרולין לשני אטומי חמצן. יש צורך לכן להוציא את המולקולה הארומטית הזו מהפלנריות על מנת שאותם חמצנים אכן יוכלו לחבור לאטומי החנקן. שנים רבות שום ראגנט העברת חמצן היכול לבצע מטלה זו לא עמד לרשות הכימאים. הקומפלכס  $HOF \cdot CH_3CN$  היה היחיד שהצליח במשימה וצילום בקרני-X אכן מראה שהמולקולה יוצאת מהמישור ויוצרת הליכס (ציור מס' 20). סינתזה זו זכתה להיות מוצגת באחד

השערים של ה-Angew. Chem.<sup>42</sup> הראקציה השניה הינה פשוטה יותר לעין אך באופן מפתיע גם טרנספורמציה זו היתה בלתי אפשרית עד לאחרונה. המדובר בהפיכת אזידים, שקל לקבלם כמעט מכל אלקיל הלד, לרכובות הניטרו הרצויות. חיפוש מהיר בספרות הראה שהרעיון היה קיים ו-Corey אף ניסה לבצע אותו אלא שללא הצלחה יתרה.<sup>43</sup> גם כאן  $HOF \cdot CH_3CN$  הצליח במשימה מעל המשוער ואזידים אליפטיים

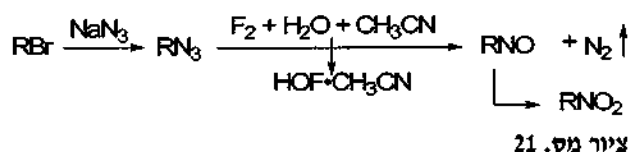


R & R' - almost any combination including strong electron withdrawing groups such as R = Rf

ציור מס. 19



ציור מס. 20



וארומטיים מגיבים איתו לתת חנקן ותרכובות הניטרו המתאימות - דרך נגזרות הניטרוזו- בניצולות מצוינות (ציור 21).<sup>44</sup> עבודה זו זכתה להיות מוצגת בסקציה ה-Highlights היוקרתית של ה-Angew. Chem.<sup>45</sup>

## סיכום

הכימיה האורגנו-סינטטית הינה מדע בוגר שכימאים עוסקים בו כבר למעלה ממאה שנה. מאגר הראגנטים והריאקציות היחודיות הינו עצום. מגוון האפשרויות הוא מעבר לתפישה האנושית. מעניין להוכיח שלמרות כל זאת ברוב הזמן הזה הכימאים האורגנים לא התקרבו ל- $F_2$ . מסתבר שאגדות ודעות קדומות כוחן עצום גם בקהילה המדעית. עד היום כשאנו מתארים את הכימיה שלנו לפני גדולי הכימאים ובמקומות בהם מבוצע המדע הטוב והחדשני בעולם, חוזרת על עצמה שאלה אחת שהיא בעצם גם הצהרה: "אבל  $F_2$ , אתם ודאי עובדים בכלים מיוחדים ובאמצעי זהירות יוצאי דופן. כמו-כן ודאי העבודה הטכנית מאד מסובכת". התשובה מפתיעה רבים. הכלים הם כלי זכוכית סטנדרטיים ( $F_2$  אינו תוקף זכוכית), אמצעי הבטיחות "המיוחדים" הינם חלוק ומשקפי מגן וטכניקת העבודה מסתכמת בפתירת ברז לעבודה בגזים וסגירתו. למעשה כל התהליך כולו פשוט יותר מאשר למשל עבודה עם ברום שלא לדבר על עבודה עם חומרים הרגישים לחמצן או לחור. המסר שאנו מנסים להעביר זה שנים הינו שאין לפחד מ- $F_2$ , למרות היותו היסוד הראקטיבי ביותר בטבלה המחזורית. התועלת שניתן להפיק מיסוד זה הן בכימיה פלואורואורגנית והן בכימיה האורגנית הכללית הינה עצומה. אנו רק התחלנו לגרד את פני השטח הטומן מתחתיו אפשרויות רבות.

## ביבליוגרפיה

1. Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 1320.
2. There are only 12 natural compounds containing fluorine. Most of them are derivatives of the toxic fluoroacetic acid -  $CH_2FCOOH$ .
3. Becker, A. - *Inventory of Industrial Fluorobiochemicals* Ed. Eyrolles - Paris.
4. Rozen, S. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 307. Rozen, S.; Gal, C. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2803 and references therein.
5. Wei, H. C.; Lagow, R. J. *Chem Commun.* **2000**, 2139. Adcock, J. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1966**, 61, 5073.
6. The numerical values of X and Y vary but in the pairs **1** and **2**, always  $X > Y$
7. Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Williams, R. E.; Field, L. D.; Wade, K. *Hypercarbon Chemistry*; Ed. Wiley: New York, 1987.
8. Rozen, S.; Lerman, O.; Kol, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 443.
9. Rozen, S.; Lerman, O.; Kol, M.; Hebel, D. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4753. Rozen, S.; Hagooly, A.; Harduf, R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7464.
10. Lerman, O.; Tor, Y.; Hebel, D.; Rozen, S. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 806.
11. Hebel, D.; Rozen, S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2588.
12. Halpern, D. F.; Robin, M. L. *US Pat.*, 4,996,371 **1991**.
13. Rozen, S.; Brand, M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3342. Rozen, S.; Zamir, D. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4695.
14. Rozen, S.; Mishani, E.; Bar-Haim, A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2918.
15. Ben-David, I.; Rechavi, D.; Mishani, E.; Rozen, S. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 97, 75.
16. See for example: a) Langlois, B. R.; Billard, T. *Synthesis* **2003**, 185. b) Derstine, C. W.; Smith, D. N.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8485. c) Li, G.; Chen, Y.; Missert, J. R.; Rungta, A.; Dougherty, T. J.; Grossman, Z. D.; Pandey, R. K. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1999** 1785.

17. a) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 589.  
 b) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Chem. Commun.* **2002**, 1818.  
 c) Caron, S.; Do, N. M.; Arpin, P.; Larivee, A. *Synthesis* **2003**, 1693.
18. Hagooly, A.; Ben-David, I.; Rozen, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8430.
19. Hagooly, A.; Rozen, S. *Chem. Commun.* **2004**, 594.
20. Sasson, R.; Hagooly, A.; Rozen, S., *Org. Lett.* **2003**, 5, 769.
21. Hagooly, A.; Sasson, R.; Rozen, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8287.
22. Rozen, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 243. Rozen, S. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 481.
23. Hebel, D.; Rozen, S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1123.  
 Rozen, S.; Hebel, D. *Heterocycles* **1989**, 28, 249.
24. Rozen, S.; Brand, M.; Lidor, R. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5545.
25. Rozen, S.; Zamir, D. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3552.
26. Kol, M.; Rozen, S.; Appelman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2648.
27. Rozen, S.; Mishani, E.; Kol, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7643.
28. McCarthy, T. J.; Bonasera, T. A.; Welch, M. J.; Rozen, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 561.  
 Jonson, S. D.; d'Avignon, D. A.; Katzenellenbogen, J. A.; Welch, M. J. *Steroids* **1998**, 63, 470.
29. Rozen, S.; Bar-Haim, A. *J. Fluorine Chem.* **1995**, 74, 229.
30. Ben-David, I.; Mishani, E.; Rozen, S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4632.
31. Appelman, E. H. *Acc. Chem. Res.* **1973**, 6, 113.
32. Rozen, S.; Brand, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 554.
33. Rozen, S.; Golan, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1915.
34. Murray, R. W.; Singh, M.; Rath, N. P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4539.
35. Golan, E.; Hagooly, A.; Rozen, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3397.
36. Doering, W. von E.; Dorfman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5595.
37. Rozen, S.; Bareket, Y.; Kol, M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 8169.
38. Rozen, S.; Kol, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7342.
39. Rozen, S.; Bar-Haim, A.; Mishani, E. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1208.
40. Golan, L.; Rozen, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9170.
41. Rozen, S.; Bareket, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1457.
42. Rozen, S.; Dayan, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3471.
43. Corey E. J.; Samuelsson, B.; Luzzio, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3682.
44. Rozen, S.; Carmeli, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8118.
45. Prakash, G. K. S.; Etzkorn, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 26.



#### פרופ' שלמה רוזן

שלמה רוזן נולד בבולגריה ועלה לישראל כילד בשנת 1951. לאחר שרות צבאי החל בלימודי הכימיה בשנת 1963. את תארי המסטר והדוקטוראט עשה תחת תחנת הנחייתם של הפרופסורים א.ד. ברגמן וישראל שחק. ב-1973 החל את תקופת ההשתלמות הבת-דוקטורית במכון המחקר RIMAC - קמברידג', מסצ'וסטס - תחת הנהגתו המדעית של חתן פרס נובל, פרופ' סר דרק ברטון. ב-1976 חזר לאוניברסיטת תל-אביב שם התמנה לפרופסור מן המניין ב-1989. בין השנים 1981 - 1996 היה מוזמן מדי שנה לתקופות של 4 חודשים ועד שנה למעבדות המרכזיות של חברת DuPont בארה"ב לנהל מחקרים לפי בחירתו. בשנים 1997 - 2001 שימש כראש בית הספר לכימיה. תחת הנחייתו, קבלו עד עתה 13 סטודנטים תואר שני ושלישי. פרופ' רוזן זכה במסר המייסדים של חברת "טבע" ובמענקי מחקר רבים מהארץ ומחוץ לארץ. אלו האחרונים ניתנו ללא שום תנאים מלבד התנאי הבסיסי של קידום המדע.

# על פרוטונים זריזים ומים איטיים

אהוד פינס, המחלקה לכימיה, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

תהליכי סתירה בין חומצה ובסיס הכרוכים במעבר פרוטון מהתהליכים הכימיים הבסיסיים והנפוצים ביותר בטבע. הקשר בין חומציות ובסיסיות ומעבר הפרוטון ניתן על ידי Bronsted & Lowry עוד בשנות העשרים של המאה שעברה, אולם המנגנון המדויק של תהליכי הסתירה במים בין חומצות לבסיסים נשאר גם כיום עלום במידה רבה. חשיבות "פיצוח" המנגנון בו הפרוטונים עוברים מאתרים חומציים לאתרים בסיסיים הפכה בעשורים האחרונים מכרעת להבנת תהליכי מפתח בכימיה ובביולוגיה כגון כהבנת מנגנון הולכת הפרוטון במים (מנגנון Grothhuss) בפענוח תהליכי קטליזה אנזימטית, בהבנת פעולתן של "משאבות פרוטונים" המעבירות פרוטונים מצידו האחד לצידו השני של דופן התא ובחקר תהליך הפרוק העצמי של המים.

התכונה הבולטת ביותר של ריאקציות העברת פרוטון היא מהירותן הרבה. Manfred Eigen שהיה אחד מהחוקרים הבולטים של ריאקציות העברת הפרוטון במים הכתיר ריאקציות אלו בהוצאה אותה נשא לרגל זכייתו בפרס נובל לכימיה בשנת 1967 בכותרת "ריאקציות מהירות בשיעור שאינו ניתן למדידה" (Immeasurable fast reactions) [1], אייגן פיתח שיטות מדידה עקיפות למדידת קצב הסתירה בין חומצות ובסיסים והוכיח כי ריאקציות אלו מהירות עד כדי כך שקצבן מוגבל על ידי קצב הדיפוזיה של המגיבים עד לרגע תגובת הסתירה המתרחשת כתוצאה ממפגשם. מכאן ברור היה כי התהליך עצמו של מעבר הפרוטון בעת המפגש בין החומצה לבסיס הוא מהיר-על ואינו ניתן (באמצעים שהיו קיימים ב-1967) לתצפית ישירה.

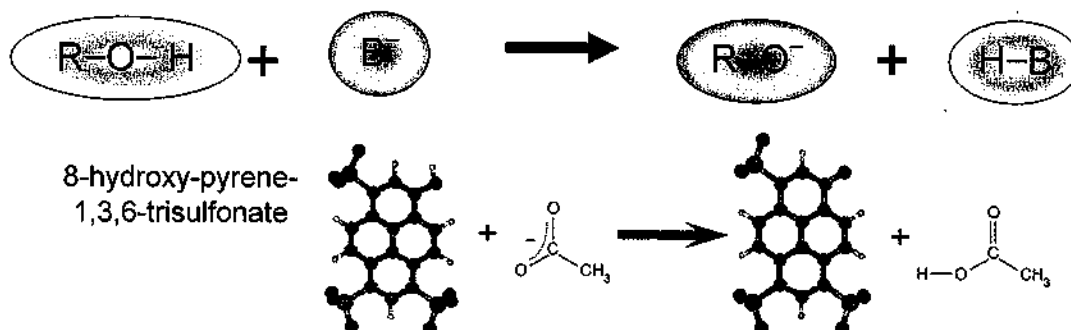
Ronald Norish ו-George Porter אשר באותה שנה חלקו עם אייגן את פרס נובל לכימיה היו מחלוצי פיתוח חקר ריאקציות מהירות באמצעות פולסי אור קצרים (נורות הבזק). התפתחות טכנולוגית הלייזר הפכה שיטה זו לחקר תהליכים מהירי-על ליעילה ולנפוצה ביותר ודחקה הצידה את השיטות אותן פיתח אייגן. פולסי לייזר קצרים שמשכם כמה עשרות פמטושניות ( $fs = 10^{-15} s$ ) הפך בשנים האחרונות עניין שבשגרה וליצירת שטח מחקר חדש בכימיה-הפמטוכימיה (Femtochemistry), שם אותו טבע Ahmed Zewail, חתן פרס נובל לכימיה לשנת 1999.

באמצעות פולסי לייזר קצרים ניתן מזה כמה עשרות שנים לחקור ריאקציות סתירה בהפרדת זמנים המאפשרת מדידה ישירה, כך שריאקציות אלו אינם עוד מבחינת "ריאקציות מהירות בשיעור שאינו ניתן למדידה". אולם השיפור הדרמטי ביכולת המדידה לא גרר שיפור מקביל בחקר המנגנון המולקולארי של מעברי הפרוטון בין חומצות ובסיסים. משהוסרה המגבלה הטכנולוגית ניתן היה להתמקד בהגדרת השאלות המדעיות הקשורות בתהליכים אלו. מהבחינה העיונית הובהר כי הקושי העיקרי בהבנת מנגנון מעבר הפרוטון נעוץ באופי המיוחד. הפרוטון בדומה לאטום המימן הניטרלי הוא בעל מסת גרעין האטום הקטנה ביותר אשר פעמים מתנהג באופן קלאסי ופעמים באופן קוונטי. בנוסף לכך מושפעת תנועת הפרוטון באופן מכריע ממיקומם של האטומים הכבדים הסובבים אותו אשר איתם הוא מגיב באופן כימי ואלקטרוסטטי. וכאילו לא די בכך, הרי לגבי תנועת הפרוטון במים קיימות בעיות נוספות הקשורות בזיהוי המכנים השונים של המים הממיימים את

הפרוטון ובשאלה כיצד מתאפשרת התנועה היעילה עד להתמיה של הפרוטון הממוים דרך רשת קשרי המימן של המס. את המצב תאר אחד החוקרים הבולטים כיום בשטח, פרופסור G.T. Hynes כאשר כתב לפני כ-4 שנים מאמר סקירה קצר, תחת הכותרת [2] The Protean Proton in Water. לפי היינס לא ניתן לתאר מנגנון יחיד לריאקציות מעבר פרוטון מאחר שפרוטון מסוגל לשנות את אופן התנהלותו הקוונטית מדינאמיקה "קלאסית" המצריכה אנרגיה שפעול בשיעור גובה המחסום האנרגטי המפריד בין המגיבים לתוצרים לדינאמיקה "קוונטית" שבה אנרגיה השפעול קטנה בהרבה משעורה "הקלאסית" או אפילו מתבטלת לגמרי כתוצאה מכך שהפרוטון עובר דרך המחסום האנרגטי בתהליך מנהור (tunneling) או שהמחסום האנרגטי מתבטל כתוצאה משינויים רגועים החלים בסביבתו. במקרה השני ניתן לומר כי הפרוטון שהוא החלקיק "הזריז" ביותר בתמיסה מסוגל לנצל הזדמנויות חולפות הנקרות לפניו בתמיסה ולעבור ממולקולה אחת לשנייה בתשלום "מופחת" של אנרגיה.

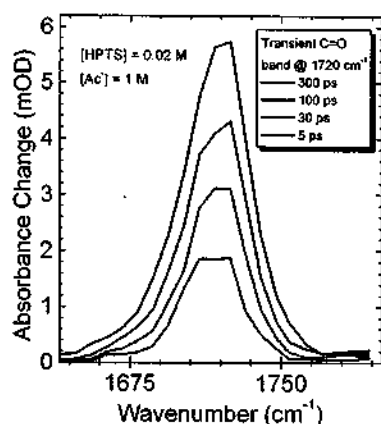
מהבחינה הניסויית הבעיה העיקרית במעקב אחר ריאקציות העברת פרוטון בין חומצה לבסיס היא אכן זריזותו הרבה של הפרוטון והיעילות הרבה בה מתרחש מעבר הפרוטון בעת המפגש בין מולקולת החומצה למולקולת הבסיס. כפי שנמצא על ידי אייגן, התהליך הכולל של ריאקציות הסתירה הוא בדרך כלל מבוקר דיפוזיה כך שבקביעת הקצב הכולל של הריאקציה מצוי בעיקר מידע על מקדם הדיפוזיה ההדדי שבין החומצה והבסיס ועל חוזק האינטראקציות האלקטרוסטטיות שביניהם. לעומת זאת קביעת הקצב הכולל של ריאקציות הסתירה שופכת אור מועט בלבד על המנגנון הפנימי של מעבר הפרוטון בשעת המפגש בין החומצה לבסיס.

לפני כעשרה חודשים דיווחו [3] על צעד משמעותי בחקר המנגנון הפנימי של מעבר הפרוטון בריאקציות סתירה בין חומצה ובסיס (צויר 1).



ציור 1: תיאור סכמתי של מעבר פרוטון בין פוטו חומצה (HPTS) ובסיס אצטט (באדיבות דר. אריק ניברנג, מכון מכס בורן, ברלין)

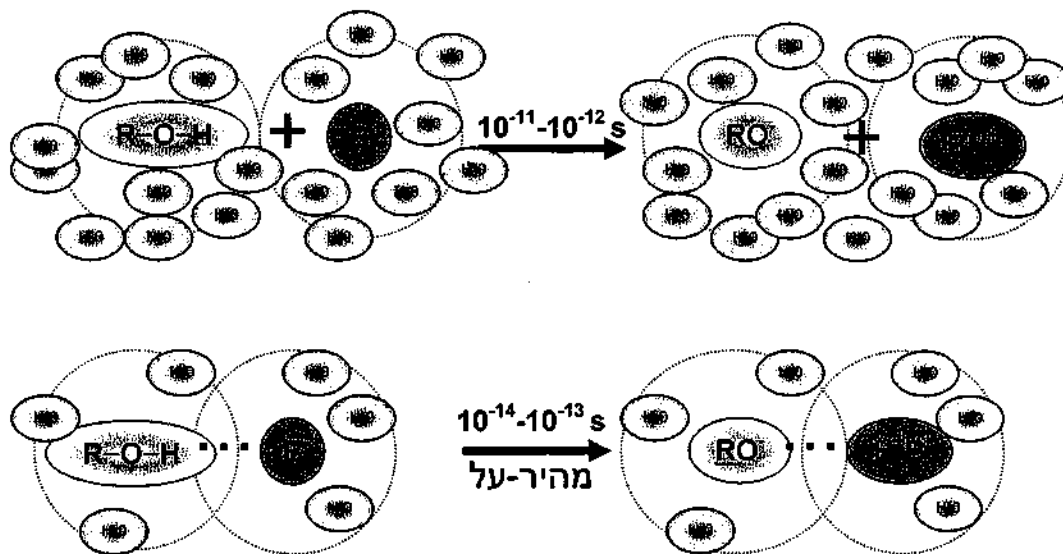
המחקר התבסס על כמה רעיונות חדשניים [4-3]. ריאקציות הסתירה שנמדדה התרחשה במים בין פוטו חומצה (HPTS) [5] ובסיס האצטט שהומס במים בריכוזים גבוהים ביותר, עד כדי 4 מול [4,6]. בריכוזים כה גבוהים של האצטט התברר כי נוצרו קומפלקסים מקושרי קשר-מימן בין הפוטו חומצה והבסיס. העברת הפרוטון בתוך הקומפלקס התאפשרה לאחר הקרנת התמיסה בפולס לייזר קצר שמשכו היה כחמישים פמטושניות ואשר גרם לעירור אלקטרוני של הפוטו חומצה ולהפיכתה לחומצה חזקה. ניתן לתאר פעולה זו כמיתוג מהיר - על של פעילות החומצה ממעב בו פעילותה נמוכה והיא "רדומה" למצב של פעילות גבוהה בו החומצה מתפרקת ומעבירה את הפרוטון לבסיס. מרכיב חדשני נוסף במחקר, ובעל חשיבות ניסויית מכרעת הייתה דרך המדידה של ריאקציות הסתירה. המעקב אחר מעבר הפרוטון בוצע באמצעות לייזר פולסי נוסף, בתחום האינפרא אדום (IR) אשר אפשר לזהות בעזרת "טביעת אצבע" בתחום בליעת ה-IR את השינויים המיבניים שחלו בפוטו חומצה ובבסיס האצטט בעקבות מעבר הפרוטון. הניסוי בוצע ב-



ציור 2: קביעת זמן הגעת הפרוטון לבסיס אצטט על ידי תצפית במוד הויבראציה של חומצה אצטית (C=O) באינפרא אדום. (באדיבות דר. אריק ניברנג, מכון מכס בורן, ברלין).

$\text{D}_2\text{O}$  כדי לבודד את "טביעת האצבע" של החומצה והבסיס מהשפעת קווי בליעה דומים המצויים במים רגילים ( $\text{H}_2\text{O}$ ). ציור 2 מדגים את הופעת קו הבליעה של קבוצת הקרבונל של החומצה האצטית כתוצאה ממעבר הפרוטון מהפוטו חומצה אל בסיס האצטט ויצירת החומצה האצטית. בשורה של ניסויים נמצא כי מעבר הפרוטון בין פוטו חומצה הנמצאת בקשר מימני ישיר עם בסיס האצטט הוא בתוך פחות מ-150 פמטושניות [3]. המעבר הואט בפקטור 10 לפחות כאשר המפגש בין הפוטו חומצה לבסיס התרחש בנוכחות ריכוז גבוה של מים, קרוב לוודאי מאחר שהמים מגעו מפגש ישיר בין החומצה והבסיס (ציור 3).

תצפיות אלו הראו, בפעם הראשונה במדידה ישירה, עד כמה הפרוטון יכול להיות מהיר וזריז כאשר הוא נע בתגובת סתירה בין חומצה לבסיס, וכיצד תנועתו זו מואטת כאשר היא כרוכה בשינויים מבניים של שכבות המים הממיימים את החומצה והבסיס. מן המחקר עולה, אפוא, כי אף כי חומציות - ברוטטד מתקיימת בעיקר במים ותנועת הפרוטון בהם יעילה במיוחד, הפרוטון עשוי להיות במערכת דלת - מים (כגון במערכות ביולוגיות) מהיר אף יותר באם הוא נע לאורך מערכת מסודרת של קשרי מימן ללא מחסום אנרגטי משמעותי. אף כי הוכחנו כי יש במחקר זה כדי לפתוח צוהר לטבעו החמקמק של הפרוטון, הרי ברור כי הבנה שלמה של טבעם של תהליכי מעבר פרוטון בתמיסות מימיות ובמערכות ביולוגיות היא עניין לשנות מחקר עיוני וניסיוני רבות נוספות.



ציור 3: מעבר פרוטון בין פוטוחומצה ובסיס בתנאים של עודף גדול של מים ביחס לריכוז הבסיס (תמונה עליונה) ומעבר פרוטון ובין פוטוחומצה ובסיס כאשר הפוטוחומצה הנמצאת בקשר מימני ישיר עם הבסיס (תמונה תחתונה).

## References

1. (a) M. Eigen, *Angew. Chem. (Int. Ed.)*, **3**, 1 (1964); (b) Eigen, M. Nobel Lecture, December 11, 1967, in *Nobel Lectures Chemistry 1963-1970*, Elsevier (1972) p. 170.
2. J. T. Hynes, *Nature* **397**, 565 (1999).
3. M. Rini, B.-Z. Magnes, E. Pines & E. T. J. Nibbering, *Science* **301**, 349 (2003).
4. E. Pines, B.-Z. Magnes, M. J. Lang, G. R. Fleming, *Chem. Phys. Lett.* **281**, 413 (1997).
5. J. F. Ireland, P. A. H. Wyatt, *Adv. Phys. Org. Chem.* **12**, 131 (1976).
6. L. T. Genosar, B. Cohen, D. Huppert, *J. Phys. Chem. A* **104**, 6689 (2000).

## ד"ר אהוד פינס

בוגר בית הספר לכימיה באוניברסיטת תל-אביב. קיבל תואר שני ותואר שלישי בכימיה פיסיקלית מאוניברסיטת תל-אביב בהדרכתו של פרופסור דן הופרט. לאחר מכן שימש כעמית מחקר באוניברסיטת שיקגו בקבוצתו של פרופסור גראהם פלמינג. ב-1992 הצטרף לסגל המחלקה לכימיה באוניברסיטת בן-גוריון בנגב. מחקריו עוסקים בתהליכים מהירי-על של מולקולות בתמיסה ובמערכות ביולוגיות. בשנת 2001 היה visiting scholar באוניברסיטת ברקלי.

עבודתו המשותפת עם ד"ר אריק ניברנינג ממכון מכס ברוך בברלין על העברת פרוטון נבחרה על ידי עיתון החברה האמריקאית לכימיה Chemical and Engineering News כאחת משלוש העבודות הבולטות ביותר שהתפרסמו בשנת 2003 בתחום הכימיה הפיסיקלית.



# AMBIPHILIC ZINC CARBENOID AS A NEW TOOL FOR MULTICOMPONENT CONDENSATION REACTIONS

Ilan Marek, Dept. of Chemistry & Institute of Catalysis Science and Technology, Technion, Haifa

## Introduction

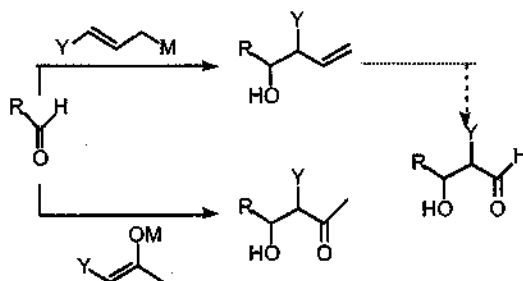
The complexity of organic target molecules is constantly increasing and novel strategies allowing the efficient formation of new carbon-carbon bonds between functionalized moieties are needed. The chemist's ability to make targets of utmost complexity, however, must not hide the fact that the reach of synthesis to the practical construction of elaborated products lags far behind. A seemingly trivial but rather serious limitation in practice is set by the mere number of steps accumulating in linear sequences and by the extensive protecting-group strategies used.

These drawbacks are serious and advocating the "economy of steps" as a priority issue, the development of new and more efficient methodologies has to be found. Despite the progress in this area, a much larger panel of reactions achieving a significant increase in structural complexity per chemical step is necessary. This is particularly true for transformations, which involve more than one bond-making event and particularly if functional groups are present in the carbon skeleton. Indeed, the need for preparing complex polyfunctional molecules in the total synthesis of natural products [1] and in pharmaceutical research requires the development of new selective organometallic reagents [2] and catalysts for organic synthesis [3]. Then, the chemo- regio- diastereo- and even enantioselective creation of several functionalized carbon-carbon bonds, in a one-pot reaction, in lieu of multiple group manipulations, will result in a better orchestration of retrosynthetic analysis. The discovery of more reactions of this type will have a profound impact on synthesis, as was recently discussed by Professor Ryoji Noyori, 2001 Nobel Prize Laureate in Chemistry who stated *"Despite the extraordinary masterworks of total synthesis in the last century, the development of practical and efficient synthetic methodologies is still in its infancy. The need for efficient and practical synthesis remains one of the greatest intellectual challenges with which chemists are faced in the 21<sup>st</sup> Century"*.

To meet these challenging problems, we have to develop the synthesis of several new polyreactive and functionalized intermediates, which will be able to create consecutively the same number of carbon-carbon bonds as in a multi-step process, but in a single-pot operation [4]. In this review article, we will describe some of our results in this field.

## Diastereo- and Enantioselective preparation of homoallylic alcohols.

The enantioselective addition of allylmetal reagents to aldehydes is a powerful method for stereoselective carbon-carbon bond formation [5] and often-employed for the stereoregulated synthesis of conformationally nonrigid complex molecules such as macrolide and polypropionate-derived natural products [5a]. Special attention has been paid to aldol reactions, which constitute one of the fundamental bond constructions in biosynthesis. The reaction of allylic organometallic reagents with aldehydes is synthetically analogous to the aldol addition of metal enolates, since the resulting homoallyl alcohol can be easily converted to the aldol product.



Scheme 1



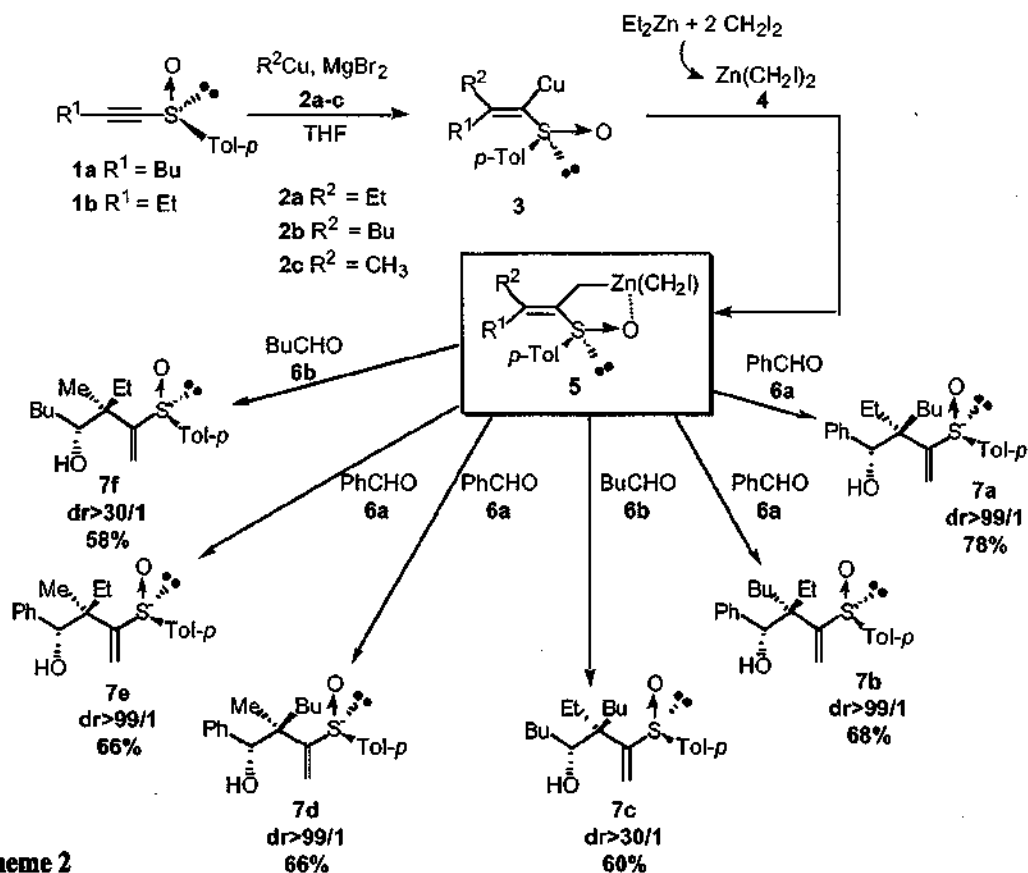
Since the pioneering discovery for the stereocontrol allylation of carbonyl derivatives by Heathcock [6] Hoffmann [7] and Yamamoto [8], the overwhelming majority of examples which proceed with excellent diastereo- and enantioselectivity lead to the creation of chiral tertiary carbon centers in allylic positions [5,9]. On the contrary, only very few general methods are available for the stereoselective construction of chiral quaternary carbon centers for the allylation reaction as well as for the aldol condensation [10]. As regards the allylation reaction, the first problem to be solved is to control the metallotropic equilibrium, and therefore most of the efforts were directed towards the preparation of stereochemically pure 3,3-disubstituted allylsilanes, stannanes or boranes [5,11]. However, these few methods required either several chemical steps for the preparation of geometrically pure 3,3-disubstituted allylmetal reagents [10a-d], or when prepared in a single-pot operation, the control of the asymmetric induction with chiral auxiliaries was achieved only for symmetrically 3,3-disubstituted allylmetal [10a]. Concerning the aldol reaction, the creation of a stereochemically pure quaternary center is even more difficult as the control of the stereochemistry of  $\alpha,\alpha'$ -disubstituted enolates is a major problem in synthesis [12].

Therefore, the development of new reactions for the creation of several functionalized carbon-carbon bond in a one-pot reaction in lieu of multiple reactions, should not only result in a better orchestration of the retrosynthetic analysis as stated before, but also opens new synthetic possibilities in Organic Chemistry.

We reported the first direct entry into enantiomerically pure quaternary centers [12], in a single-pot operation, from very common starting materials. Our approach was based on the successive reaction of the readily available racemic or chiral alkynyl sulfoxides **1a,b**, with organocopper reagents **2**, aldehydes **3** and bis(iodomethyl)zinc carbenoid **4**. Chiral 1-hexynyl-*p*-tolyl-(*S*)-sulfoxide **1a,b** are easily prepared by sulfinylation of alkynyl magnesium bromide with (–)-menthyl-(*R*)-*p*-toluenesulfinate [13].

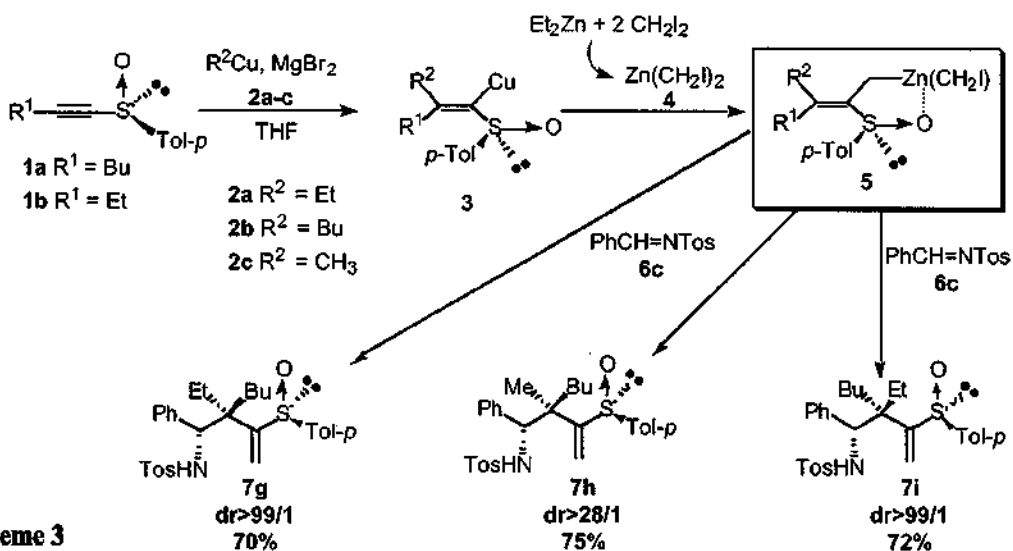
First, the regio- and stereospecific carbocupration reaction of alkynyl sulfoxide **1a,b** with organocoppers **2a-c**, easily prepared from alkylmagnesium halide and CuBr, provides the corresponding metallated  $\beta,\beta$ -dialkylated  $\alpha,\beta$ -ethylenic sulfoxide **3** in quantitative yield [14]. The reaction mixture is then treated with aldehydes **6a,b** followed by the bis(iodomethyl)zinc carbenoid **4** (Scheme 2) [15]. The vinylic copper reagent **3** as well as the zinc carbenoid **4** are not reactive enough to add to aldehyde derivatives while **3** is, however, readily homologated by a methylene unit with the carbenoid **4**, affording *in situ* a highly reactive allylic zinc and copper species **5** [16], which react diastereoselectively with the electrophiles, giving after hydrolysis the corresponding adducts in good overall yields with a very high diastereoselectivity (Scheme 2). The zinc carbenoid homologation followed by the allylation reaction occur in less than 5 min at – 15°C. The formation of mainly one diastereomer is in strong contrast with the addition of substituted allylzinc halide to aldehydes, which usually occurs without diastereoselectivity [17].

The stereochemistry observed in this one-pot four-component reaction was confirmed by X-Ray analysis of **7a** and **7c** and the configurations of other reaction products were assigned by analogy. Whatever the electrophiles used (aromatic **6a** or aliphatic aldehydes **6b**), excellent diastereo- and enantiomeric ratio were obtained in good overall yields as described in Scheme 2. As shown with **7a** ( $R_1 = \text{Bu}$ ,  $R_2 = \text{Et}$ ) and **7b** ( $R_1 = \text{Et}$ ,  $R_2 = \text{Bu}$ ), permutation of the alkyl groups of the alkyne and the organocopper reagent allows the independent formation of the two isomers at the quaternary carbon center respectively. Even the methyl copper, known to be a sluggish group in the carbocupration reaction [18], adds cleanly to the alkynyl sulfoxide and gives after the homologation-allylation reactions the expected homoallylic alcohol as mainly one isomer.



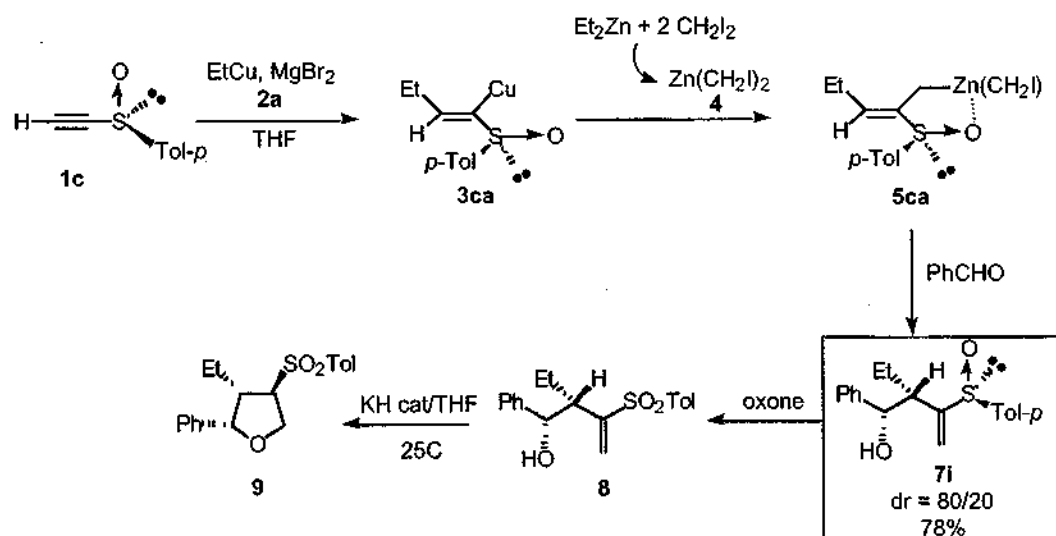
**Scheme 2**

When the same 4-component one-pot reaction was performed with *N*-sulfonyl aldimines instead of carbonyl groups, excellent to complete diastereoselectivities are also obtained as reported in Scheme 3.



**Scheme 3**

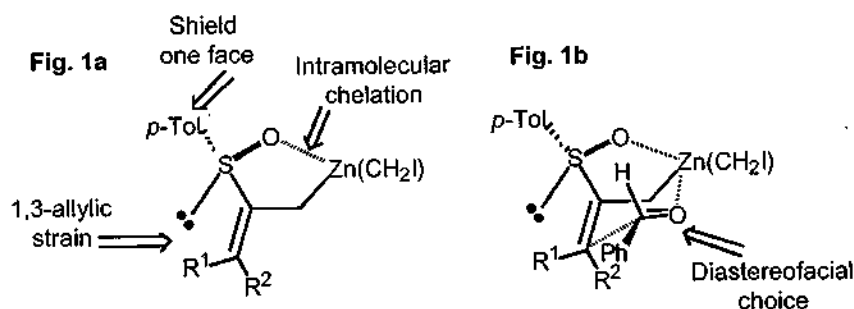
Here again, both diastereoisomers at the quaternary center are easily prepared by interconverting the starting alkynyl sulfoxide and the alkyl copper reagent (see formation of **7g** and **7i**). Interestingly, when the same reaction was applied to ethynyl sulfoxide **1c** for the one-pot preparation of two tertiary chiral centers, a mixture of two isomers was obtained in a 80/20 ratio (Scheme 4).



**Scheme 4**

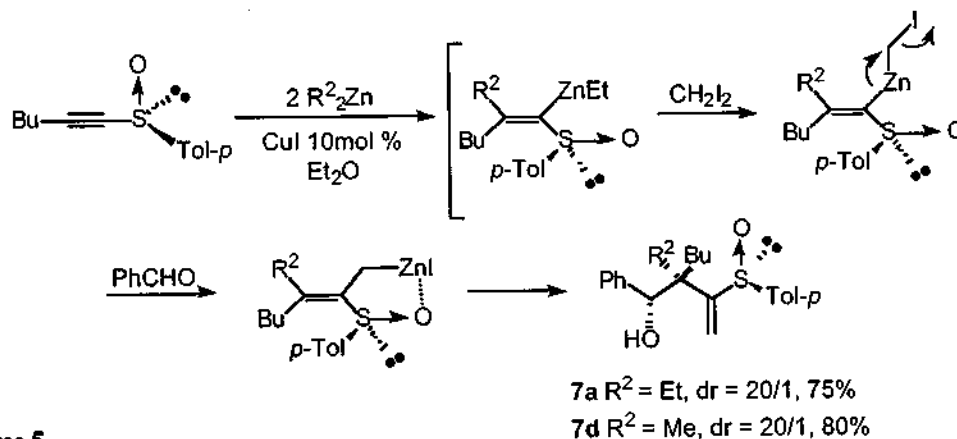
After oxidation of the sulfoxide into sulfone, only one set of diastereoisomer is obtained, indicating that this low diastereoisomeric ratio of 80/20 is due to a moderate diastereofacial choice between the 3-substituted allylzinc and the aldehyde. Moreover, treatment of the homoallylic alcohol **8** with catalytic amount of  $\text{KH}$  led to the polysubstituted tetrahydrofuran ring **9** as single isomer via a 5-endo-trig cyclization [19]. The determination of the relative configuration of **9** was deduced from Nuclear Overhauser Effect and therefore the stereochemistry of the homoallylic alcohols **8** and **7i** was deduced to be *syn*.

Since the S-O bond operates as an acceptor site for Lewis acids, the conformation of the sulfoxide is strongly influenced by complexation of the zinc atom, and also by the Z-substitution of the carbon-carbon double bond (compare Schemes 2 and 3 with **4** for the diastereoselectivity). It is likely that the additional  $\text{R}^1$ -substituent causes severe 1,3-allylic strain [20] and the most stable conformer is the one having the lone pair of the sulfoxide eclipsing the double bond. Thus, the combination of this intramolecular chelation with the related allylic strain [20] leads probably to a unique conformation of the allylzinc derivatives as described in Fig. 1a. Moreover, simple diastereoselection in the reaction of allylic zinc derivatives with aldehydes is usually critically dependent on the configurational stability of the reagent [11]. As a general rule, most substituted allylic zinc reagents are sensitive to sequential 1,3-metal shifts (1,3-metallotropic rearrangement) [21] that result in *E*- to *Z*-olefin isomerization. In this particular case, no isomerization of the primary allylzinc derivative **5** is observed since the aldehyde, present in the reaction mixture, reacts instantaneously with **5**. Therefore, aldehyde or imine moieties **6a-c** reacts with 3,3-disubstituted allyl zinc **5** with the bulky substituent at the pseudo-equatorial position. In this conformation, one face of the allyl group is shielded by the *p*-tolyl residue at the sulfur. Thus, this level of stereoselectivity is rationalized by the combination of all these parameters (intramolecular chelation – stabilization of the polysubstituted allylzinc – 1,3-allylic strain – shielding of one face) in the Zimmerman-Traxler chair-like transition state (Fig. 1b).



**Figure 1**

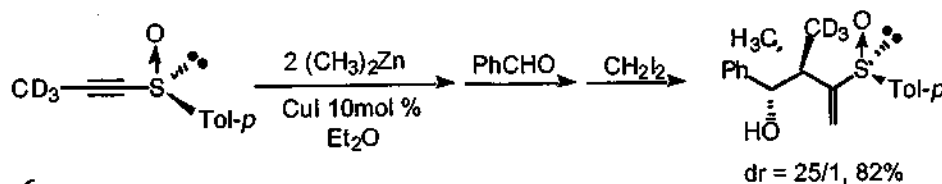
To further increase the efficiency of our new approach, we found an unprecedented catalytic assembly from these four simple precursors: alkynyl sulfoxides, dialkylzinc, aldehyde and diiodomethane as described in Scheme 5. The copper-catalyzed carbomethylation of alkynyl sulfoxide **1a,d** quantitatively leads to the vinyl zinc derivative. In this carbomethylation reaction, two equivalents of  $R_2Zn$  are necessary for a fast and reproducible carbomethylation reaction [22]. Then, the aldehyde is first added followed by diiodomethane and after stirring overnight at room temperature, homoallylic alcohols are obtained with a slightly lower diastereomeric ratio of 40/1 in good isolated yields.



**Scheme 5**

Although we must await further investigations to elucidate completely the mechanism of the *in-situ* carbenoid formation [23], we believe that the rate-determining step of the copper-catalyzed reaction is the formation of the carbenoid.

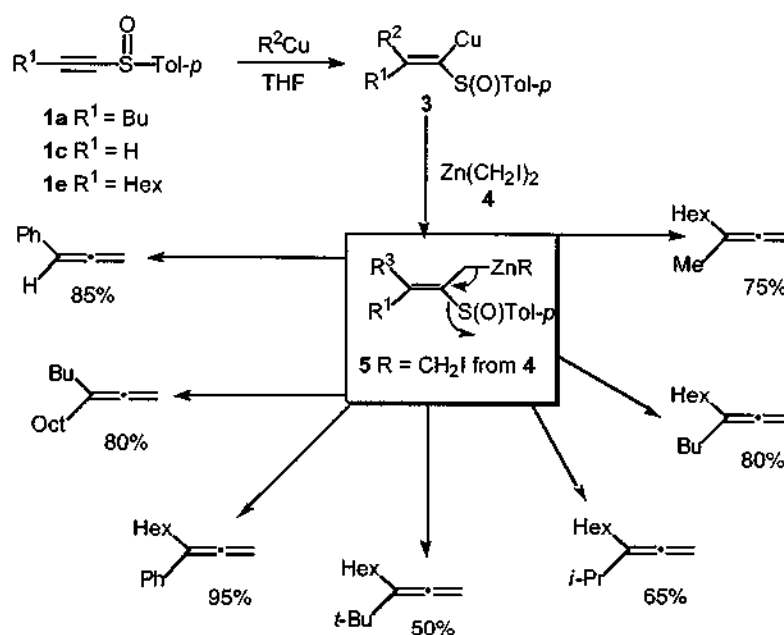
By using this very simple four-component methodology, we were able to prepare one of the smallest possible differences in the creation of a quaternary center in which a  $CH_3$  versus  $CD_3$  groups were stereoselectively introduced as described in Scheme 6 [24].



**Scheme 6**

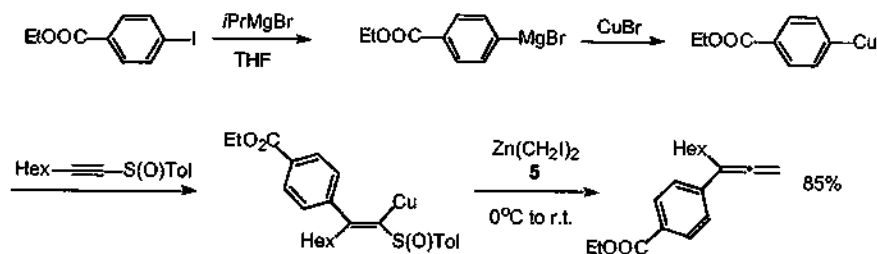
## Synthesis of polysubstituted allenes

When no external electrophiles were added to the reaction mixture, a  $\beta$ -elimination reaction of the intermediate **5** led to the formation of substituted allenes in good overall yields (Scheme 7) [25]. The scope of this reaction is broad since primary (Me, Bu and Oct), secondary (*i*-Pr) and even tertiary alkyl groups (*t*-Bu) all added cleanly to alkynyl sulfoxides to afford first the corresponding vinyl copper species and then the allene through the homologation/ $\beta$ -elimination sequence. Although the yield decreases slightly, as expected, with the degree of substitution of the alkyl copper [18], the reaction proceeds smoothly in all cases. Even aryl copper adds cleanly either to the octynyl or ethynyl sulfoxides to lead to the corresponding allenes in excellent yields.



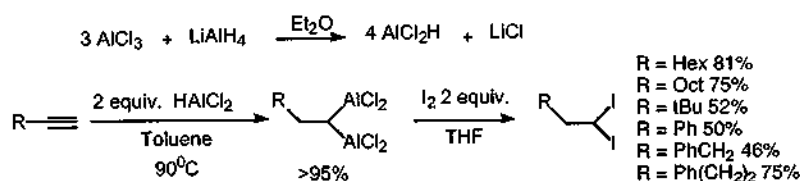
Scheme 7

The recently reported iodine-magnesium exchange reaction for the preparation of functionalized magnesium reagent [26] also enhances the scope of the synthesis of 1,1-disubstituted propadiene. Indeed, treatment of ethyl-4-iodobenzoate with *i*-PrMgBr lead to the corresponding functionalized aryl magnesium halide (Scheme 8). By a transmetalation reaction with copper salt, the organocopper was formed and added to the alkynyl sulfoxide **1**. This is the first example of a carbocupration reaction of an alkyne with a functionalized aryl derivative and it occurred quantitatively. Then, the homologation followed by the  $\beta$ -elimination reaction gave the expected allene in 85% isolated yield (yield based on the starting 4-ethyl-iodobenzoate after 5 consecutive steps) (Scheme 8).



Scheme 8

Then, we turned our attention to the synthesis of 1,3-di and 1,1,3-trisubstituted propadiene. In this context, it was necessary to perform the homologation reaction with a secondary zinc carbenoid. However, their uses in organic synthesis are mainly limited [27] to their *in situ* preparations for the cyclopropanation reactions [28]. Moreover, secondary carbenoid derivatives are generally prepared from gem-dihaloalkanes by metal-halogen exchange and more specifically from 1,1-diiodoalkanes since they are far more reactive than the corresponding other halogens [29]. Unfortunately, 1,1-diiodoalkanes are also more difficult to prepare because of this high C-I bond reactivity. Indeed, few methods were reported for their preparations and to date, the more versatile approach is based on the alkylation of the diiodomethyl lithium or diiodomethyl sodium with reactive electrophiles [30]. The major drawback of this strategy is that these reactants are unstable at temperature above  $-95^{\circ}\text{C}$ , which preclude the preparation on a large scale. As we needed a more general approach for the preparation of 1,1-diiodoalkanes, we have used the chemistry of 1,1-dialuminioalkane, easily obtained from double hydroalumination of alkynes [4], followed by iodinolysis [31].

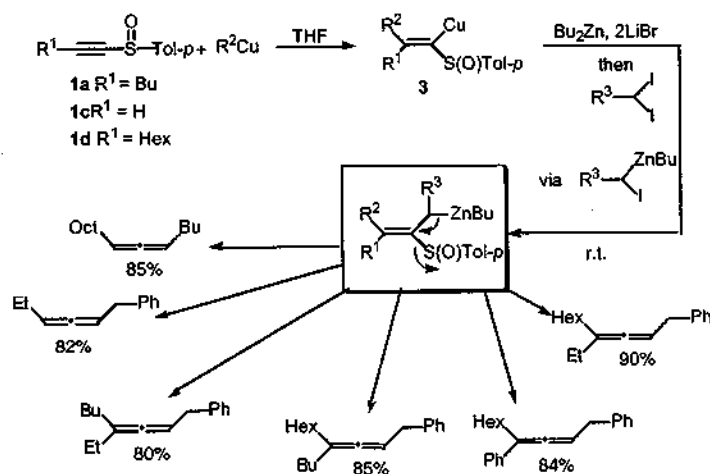


**Scheme 9**

Once we had a large quantity of 1,1-diiodoalkanes in hand, we came back to the preparation of 1,3- and 1,1,3-polysubstituted allenes *via* our carbometallation-zinc homologation- $\beta$ -elimination sequence.

We indeed found that the carbocupration reaction on alkynyl sulfoxides, followed by the successive introduction of dibutylzinc (prepared by reaction of 2 equiv of *n*-BuLi to ZnBr<sub>2</sub>) followed by the 1,1-diiodoalkane at room temperature lead to the expected 1,3-di and 1,1,3-trisubstituted allenes in excellent yields within 30 min as described in Scheme 10 [32].

Finally, we wanted to use this new approach for the asymmetric synthesis of allenes. In this case, the critical step is the equilibration of the allylic sp<sup>3</sup> organometallic **10** before the  $\beta$ -elimination reaction (see scheme 11). An intramolecular chelation between the zinc organometallic and the heteroatom of **10** is then necessary. Thus, *via* a thermodynamic equilibration [33] (or deracemization if related to an existing chiral center), an *anti* relationship between the *p*-tolyl and the alkyl group should be expected in **11**.



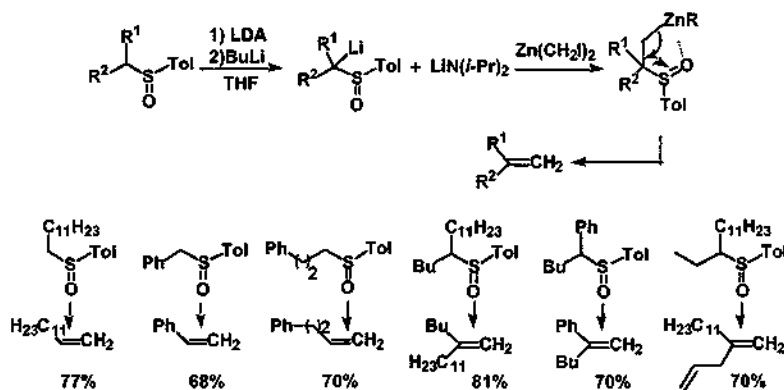
**Scheme 10**

1c (R) + BuCu  $\xrightarrow{\text{THF}}$  3  $\xrightarrow[30 \text{ min}]{\begin{array}{l} 1) \text{ Bu-CH}_2\text{-CH}_2\text{-I} \\ 2) \text{ Bu}_2\text{Zn, 2MgBr}_2 \\ 0^\circ\text{C}-5^\circ\text{C} \end{array}}$  10  $\xrightarrow[\text{Enantioenriched secondary organometallic}]{\begin{array}{l} \text{Thermodynamic} \\ \text{equilibration:} \end{array}}$  11  $\xrightarrow[\text{65\% e.e.}]{\text{syn elimination}}$  Product (75% (R))

Racemic  $\text{sp}^3$  secondary organometallic  
 Thermodynamic equilibration:  
 Enantioenriched secondary organometallic

The absolute configuration of the starting material and of the final allene implies that the intermediate allylic zinc derivative **10** undergoes an epimerization into the most stable intermediate in which the *p*-tolyl and the butyl groups are indeed *anti* to each other, followed by a *syn*  $\beta$ -elimination as described in Scheme 11.

By using this concept of zinc homologation followed by a  $\beta$ -elimination reaction, we have also successfully transformed  $\text{sp}^3$  sulfoxides into alkenes in a single-pot operation as described in Scheme 12 [34].



### Scheme 12

In conclusion, we have been able to prepare, in a one-pot procedure, chiral homoallylic alcohol and amine derivatives by a copper-catalyzed four-component reaction. In this process, three new carbon-carbon bonds as well as a quaternary and a tertiary chiral center are created with excellent regio- and diastereoselectivities. When the reaction was now performed without added external electrophiles, a  $\beta$ -elimination reaction led to the formation of polysubstituted allenes in good overall yields. This strategy of zinc-homologation followed by a  $\beta$ -elimination reaction was also synthetically used for the transformation of  $sp^3$  sulfoxides into olefins with potential application in asymmetric synthesis.

### Acknowledgement

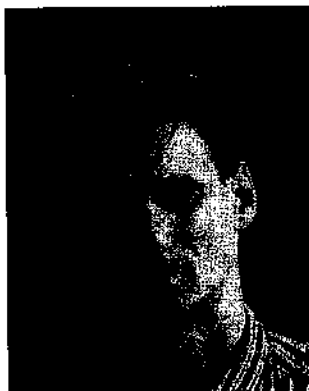
I thank my collaborators whose names appear in the reference section. I am indebted to them for their important contributions, intellectually and experimentally, to various aspects of the projects described herein. This research was supported by a grant from the G.I.F., the German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (I-693-7.5/2001), and by the Fund for the Promotion of Research at the Technion.

### References

- [1] Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*, Weinheim, VCH, 1996.
- [2] Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. *Chirality in Industry*, John Wiley and sons, 1997.
- [3] For some recent achievements: (a) Moradi, W. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7996. (b) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727. (c) Beller, M.; Breindl, C.; Riermeier, T. H.; Tillack, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1403. (d) Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719. (e) Imhof, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1692. (f) Fürstner, A.; Mathes, C.; Greta, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1057. (g) Reetz, M. T.; Gosberg, A.; Goddard, R.; Kyung, S.-H. *Chem. Commun.* **1998**, 2077. (h) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171. (i) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muniz, K. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3607. (j) Trost, B. M.; Hisanaka, I.; Silcoff, E. R. *J. A. C. S.* **2001**, *123*, 3367.
- [4] (a) Marek, I. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2887 (b) Marek, I.; Normant, J.F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3241.
- [5] For recent reviews of allylmetal addition, see (a) Chemler, S.R.; Roush, W.R. In *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000; Chapter 10. (b) Denmark, S.E.; Almstead, N.G. In *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000; Chapter 11. (c) *Stereoselective Synthesis, methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl) Ed. E21; Helmchen, G.; Hoffmann, R.; Mulzer, J.; Schaumann, E. Eds.; Thieme: Stuttgart 1996, Vol. 3.
- [6] Buse, C.T.; Heathcock, C.H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1685.
- [7] Hoffmann, R.W.; Zeiss, H.J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 306.
- [8] Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107.
- [9] Hoppe, D.; Hense, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282.
- [10] (a) Kennedy, J.W.J.; Hall, D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 898. (b) Denmark, S.E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488. (c) Denmark, S.E.; Fu, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1951. (d) Heo, J.-N.; Micalizio, G.C.; Roush, W.R. *Org. Lett.*
- [11] Yamamoto, Y. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 243. Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207.
- [12] For recent reviews on enantioselective construction of quaternary stereocenters, see: (a) Christoffers, Mann, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591. (b) Corey, E.J.; Guzman-Perez, A.



- Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 388.
- [13] (a) Solladie, G.; Carreno, M.C. *In Organosulfur Chemistry*; Academic Press: New York, 1995; Chapter 1. (b) Kosugi, H.; Kitaoka, M.; Tagami, K.; Takahashi, A.; Uda, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1078. (c) Andersen, K.K.; Gaffield, W.; Papanikolaou, N.E.; Foley, J.W.; Perkins, R.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637. (d) Solladie, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis*, **1987**, 173.
- [14] (a) Truce, W.E.; Lusch, M.J.J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3174. (b) Truce, W.E.; Lusch, M.J.J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2252. (c) Fiandanese, V.; Marchese, G.; Naso, F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 5131.
- [15] Charette, A.B.; Marcoux, J.F.; Molinaro, C.; Beauchemin, A.; Brochu, C.; Isabel, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4508. (b) Denmark, S.E.; O'Connor, S.P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3390.
- [16] Marek, I. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9463. (b) Varghese, J.P.; Knochel, P.; Marek, I. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2849. (c) Achyutha Rao, S.; Rozema, M.J. Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2694. (d) Wipf, P.; Kendall, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2773.
- [17] Wilson, S.R.; Guazzaroni, M.E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3087.
- [18] Normant, J.F.; Alexakis, A. *Synthesis* **1981**, 841.
- [19] Auvray, P.; Knochel, P.; Normant, J.F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4455.
- [20] (a) Hoffmann, R.W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841. (b) Posner, G.H. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 72. (c) Pyne, S.G.; Chapman, S.L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1688.
- [21] (a) Marek, I.; Schreiner, P.R.; Normant, J.F. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 929. (b) Jones, P.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 186.
- [22] Maezaki, N.; Sawamoto, H.; Yoshigami, R.; Suzuki, T.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1345.
- [23] Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C.R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 761.
- [24] Skulte, G.; Amsallem, D.; Shibli, A.; Varghese, J.P. Marek, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11776.
- [25] (a) Varghese, J.P.; Knochel, P.; Marek, I. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2849. (b) Preliminary report of anionic  $\beta$ -elimination, see Posner, G.H.; Tang, P.W.; Mallano, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3995.
- [26] Rottlander, M.; Boymond, L.; Berillon, L.; Leprete, A.; Varchi, G.; Avolio, S.; Laaziri, H.; Quequiner, G.; Ricci, A.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 767.
- [27] For an *in situ* preparation from bismetallated species, see Chemla, F.; Marek, I.; Normant, J.F. *Synlett* **1993**, 665.
- [28] Charette, A.B.; Lemay, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1090.
- [29] Villieras, J.; Bacquet, C.; Normant, J.F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 1797.
- [30] Charreau, P.; Julia, M. Verpeaux, J.N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, *127*, 275.
- [31] Aufauvre, L.; Knochel, P.; Marek, I. *Chem. Commun.* **1999**, 2297.
- [32] Varghese, J.P.; Zouev, I.; Aufauvre, L.; Knochel, P.; Marek, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4151.
- [33] For epimerization of carbanionic centers into the thermodynamic product, see; (a) Mc Dougal, P.G.; Condon, B.D.; Lafosse, M.D.Jr.; Lauro, A.M.; Vanderveer, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2547. (b) Hoffmann, R.; Bewersdorf, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 67. (c) Williams, D.R.; Philipps, J.G.; Huffman, J.C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4101. (d) Krief, A.; Hobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6527. (e) Krief, A.; Hobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6529. (f) Beak, P.; Hunter, J.E.; Jun, Y.M.; Wallin, A.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5403. (g) Miles, W.H.; Riviera, S.L.; Rosario, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 305. (h) Meyers, A.I.; Guiles, J.; Warmus, J.S.; Gonzales, M.A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5505. (i) Pearson, W.H.; Lindbeck, A.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8546. (j) Pearson, W.H.; Lindbeck, A.C.; Kampf, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622. (k) Norsikian, S.; Marek, I.; Poisson, J.F.; Normant, J.F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2055.
- [34] (a) Abramovitch, A.; Varghese, J.; Marek, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 621 (b) For analogous transformations with sulfones, see Delima, C.; Julia, M.; Verpeaux, J.N. *Synlett* **1992**, 133.



### **Ilan Marek**

Ilan Marek (born in Haifa, Israel in 1963) was educated in France and received his Ph.D. degree from the University Pierre et Marie Curie, Paris in 1988 (Normant's laboratory). In 1989, he was postdoctoral fellow with Professor Ghosez in Louvain-La-neuve, Belgium and obtained a research position at the CNRS in 1990 (University Pierre et Marie Curie, Paris). After obtaining his Habilitation in Organic Chemistry at the University Pierre et Marie Curie in 1995, he moved to the Technion-Israel Institute of Technology at the end of 1997 where he holds an Associate Professor position. His current interests include the development of new methodologies in Organic Synthesis as the diastereoselective and enantioselective carbometallation reaction of alkenes, the synthesis and reactivity of polymetallated species, the reactivity of  $sp^3$  carbenoids, the development of new preparation of vinylic and dienyl organometallic derivatives. He was awarded the first French Chemical Society-Acros Price for young Organic Chemist in 1997, the Japan Society for the Promotion of Science Visiting Professor Award (1997), the Yigal Alon Fellowship (1998), the Salomon Simon Mani Award for excellence in Teaching (2002), the Michael Bruno Memorial Award from the Rotschild Foundation (2002) and the Israel Chemical Society prize for outstanding young scientist in 2003.

## **The 70th Annual Meeting of the Israel Chemical Society**

**will be held on February 15-16, 2005  
At the David Intercontinental Hotel in Tel-Aviv**

**under the auspices of the  
Chemistry Department of Bar-Ilan University**

### **The Members of the Organizing Committee are:**

**Prof. Amnon Albeck, Chairman** 03-5318862 albecka@mail.biu.ac.il  
Prof. Doron Aurbach  
Prof. Bilha Fischer  
Prof. Shmaryahu Hoz  
Dr. Mordechai Livneh  
Prof. Shlomo Margel  
Prof. Avraham Nudelman  
Dr. Richard Shultz

### **The Members of the Advisory Committee are:**

Prof. Harold Basch, Department of Chemistry, Bar-Ilan University  
Prof. Yoram Cohen, School of Chemistry, Tel-Aviv University  
Prof. Shlomo Efrima, Department of Chemistry, Ben-Gurion University  
Dr. Deborah Fass, Department of Structural Biology, Weizmann Institute  
Dr. Noam Greenspoon, Deputy General Manager, R&D, Chemada  
Prof. Ehud Keinan, Department of Chemistry, Technion  
Prof. Sanford Ruhman, Department of Chemistry, The Hebrew University

**The Organizing Company is Dan Knassim**

## **Symposium Celebrating the 2004 Wolf Prize Award in Chemistry to Prof. H. B. Gray**

**"For pioneering work in bio-inorganic chemistry, unravelling novel principles of structure  
and long-range electron transfer in proteins."**

**Held on May 11, 2004, at the Weizmann Institute of Science, Rehovot**

**Harry B. Gray**, *California Institute of Technology*  
The Currents of Life: Electron Transfer through Proteins

**Israel Pecht**, *the Weizmann Institute of Science*  
Regulating Electron Transfer Within Proteins; the Blue and the Green Nitrite Reductases

**Zeev Gross**, *Technion - Israel Institute of Technology*  
Extremely Simple, Yet Very Efficient Biomimetic Systems

**Daniella Goldfarb**, *the Weizmann Institute of Science*  
Proton Hyperfine Couplings and Spin Densities in CuA and Synthetic Models

**Sason Shaik**, *the Hebrew University of Jerusalem*  
Theoretical Studies of Cytochrome P450: Active Species, Reaction Mechanisms and Selectivity

**Avi Shanzer**, *the Weizmann Institute of Science*  
Biomimetic Chemistry: A 'Bridge' Between Biology and Molecular Based Devices

**Joshua Jortner**, *Tel-Aviv University*  
Charge Transport in Nanostructures

Sponsored by the Goldshleger Foundation, the Faculty of Chemistry, Weizmann Institute of Science, and  
the Israel Chemical Society

**Special Symposium celebrating the retirement of  
Prof. Zvi Rappoport**

**Was held on June 22, 2004 at the Hebrew University of Jerusalem.**

**The Program included:**

**Session 1. Chair Silvio Biali, The Hebrew University**

**Opening: Yitzhak Apeloig, Technion**

**Anthony Kirby, Cambridge University, UK**  
Intramolecular reactions as probes of mechanism

**Yitzhak Apeloig, Technion**  
Recent development in low-valent in organosilicon chemistry

**Session 2. Chair: Dorit Arad, NLC Pharma Inc.**

**Esther Shohani, The Hebrew University**  
Traumatic brain injury – Drug development from the medicinal chemist to the clinic

**Edward M. Kosower, Tel-Aviv University**  
Fiberoptic IR spectroscopy: Extension to nanograms and other discoveries

**Shmaryahu Hoz, Bar-Ilan University**  
Mechanical engineering at the nano level – a quantum mechanical approach

**Session 3. Chair : Mario Bachi, Weizmann Institute**

**Claude Bernasconi, University of California, Santa Cruz, USA**  
My journey to SNV land with Zvi Rappoport: Two decades of collaboration

**Session 4. Chair: Zeev Gross, Technion**

**Addy Pross, Ben-Gurion University**  
A chemical approach to biological diversity

**Arie Zabban, Bar-Ilan University**  
Dye sensitized solar cells: Design, synthesis and characterization

**Bianca Abramovitch, Teva Pharmaceutical Industries LTD**  
Pharmaceutical research and development: an analytical overview

**Concluding remarks: Shmaryahu Hoz, Bar-Ilan University**



**Symposium celebrating the retirement of  
Prof. Mario D. Bachi**

**Frontiers in Organic Chemistry**

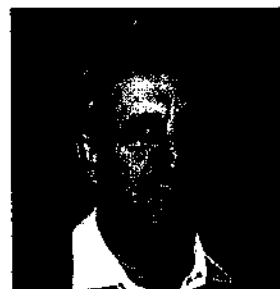
**Was held on Sunday, May 23, 2004  
At The Weizmann Institute of Science, Rehovot**

**Opening:**

**David Milstein**, The Weizmann Institute.  
**Lia Addadi**, The Weizmann Institute.

**Session 1. Chair: Mati Fridkin**, The Weizmann Institute.

**Gary Posner**, The Johns Hopkins University, Baltimore, USA.  
"Mechanism-Based Design of New Endoperoxides for Chemotherapy  
of Malaria and Cancer."



**Zvi Rappoport**, The Hebrew University, Jerusalem.  
"Some observable enols of a carboxylic acid, esters, amides and an anhydride".

**Session 2. Chair: Mudi Sheves**, The Weizmann Institute.

**Ilan Marek**, The Technion, Haifa.  
"Recent developments in Asymmetric Synthesis".

**Erick M. Carreira**, ETH, Zürich Switzerland.  
"Studies in Asymmetric Synthesis"

**Prizes**

**Prof. Haim Levanon**, from the Hebrew University in Jerusalem, who was awarded the Humboldt Prize in 1992, was recently elected President of the Humboldt Section (club) in Israel.

**Prof. Eliezer Gileadi**, from Tel-Aviv University, received the highly prestigious Herzberg Award and Fellowship, from the National Research Council of Canada, on February 25th, 2004.

## MOSHE . A. NOVOMEYSKY (1873-1961):

Founder of the Dead Sea Industries

**Bob Weintraub**, Director of the Libraries, Sami Shamoon College of Engineering,

Beersheva and Ashdod, bob@nace.ac.il



**Chaim Weizmann:** "Nahalal, Deganiah, the University, the Rutenberg electrical works, the Dead Sea Concession, meant much more to me politically than all of the promises of great governments or great political parties." (Trial and Error)

The Dead Sea works traces its origins to the work of the mining engineer and dedicated Zionist M.A. Novomeysky. He used his experience in extracting salts from the lakes of Siberia and the Far East to create the chemical industry in Palestine. (M. A. Novomeysky: *My Siberian Life*, 1956 and *Given to Salt*, 1958).

Novomeysky was born and spent his early years in Barguzin in Siberia. He was brought up with a sense of Jewish identity and was taught Hebrew and Bible. Barguzin is a town to which the Tzarist Government would send political offenders, Novomeysky's paternal grandfather and his maternal great grandfather having been exiled there.

At age 11 he entered into an eight year program at a technical high school into what was later called the Irkutsk Industrial and Technical College. It was during this time that he acquired an interest in the mineral salts in the high altitude lakes near Barguzin. He continued his studies in mining engineering at what was then called the Royal Prussisian Mining Academy at Klausthal, in the Harz Mountains. Here as a student he analyzed the water of the lakes, and built a pilot plant to try out a method of extracting and processing these salts. Impure Glauber's salt (sodium sulphate) was being sold for use in the in the Irkutsk glass industry instead of sodium carbonate, which was not available in Siberia. The salt was only 35% Glauber's salt, which resulted in the East Siberian glass being of poor quality and green. Novomeysky's goal was a good clear glass product. He also studied the copper deposits of the region. Samples of lake salts and of the copper ores were sent to him at the Mining Academy from Barguzin.

Novomeysky returned home in 1900 and borrowed money to build a plant to produce pure Glauber's salt. "The working of the enterprise did not go quite so smoothly as the pilot-plant results led me to expect. My process was a two-stage one. First came an initial processing of the raw material dredged from the lake. This was done with hot water, with the addition of certain salts, for a first stage separation out of the highly soluble sodium sulphate. This was followed by cooling the concentrated sodium sulphate solution, to secure the precipitation of crystals of nearly pure Glauber's salt. The next stage was the dehydration of those crystals in the sun. Glauber's salt is naturally highly deflorescent, and drying speedily transformed the crystals into a snow-white, anhydrous powder. I had tried out the whole of this process, and could see no error. But when it came to large-scale production, I found that though I could produce a superfluidity of crystalline Glauber salt, in the course of the whole summer I obtained less than half the quantity of anhydrous powder that I had counted on...

And I also very soon discovered the reason for my failure. I learned that the previous year, in which I had been busy with my fairly large-scale try-out of the process, had been regarded in the region as one of a terrible drought. In fact there had not been such a drought for thirty-seven years. The absence of rainfall and the dry atmosphere had of course considerably speeded up the dehydration of my experimental crystals and this it was that had given the deceptively satisfactory result. But the following year, in which I started full-scale production, was rainy!...

I went back for some months to a village near my factory. I spent my time in experimental drying of my crystals, till eventually I established the know-how of dehydrating a part of the crystals by wood-fire heat. Curious to relate, the successful results of a method of extraction by freezing out at low temperatures, which I also tested, provided me years later with a key to understanding the analyses of the water of the Dead Sea in Palestine, so that I was able to establish hypotheses of the feasibility of applying the same process in the hot climate of the Dead Sea, there making use of the high local temperature for purposes of evaporation. "

He then established another factory, near the village of Chernovo, which in addition to the extraction of sulphates, also produced the much needed table salt. He also was involved with both copper and gold mining.

He spent more than seven months of 1905-1906 in prison for being involved in revolutionary activities, released by an amnesty after the 1905 Revolution, and with pogroms taking place all over Russia, fled on a false passport to Berlin. It was here that he met Prof. Otto Warburg, the botanist, who was the head of the recently formed Palestine Colonisation Bureau. Prof. Warburg allowed Novomeysky to see an unpublished report paper by the geologist Prof. Max Blanckenhorn, of Marburg University, who had just returned from a scientific expedition to Palestine. Other members of his expedition included agriculturist Aharon Aaronsohn and zoologist Israel Aharoni. Blanckenhorn had conducted his researches on Dr. Herzl's invitation. The report was of great interest to Novomeysky. It contained a detailed description of the shores of the Dead Sea and analysis of its waters.

"The analyses of the Dead Sea water interested me principally because chemically that water remarkably closely resembled the waters of lakes of both Eastern and Western Siberia, and my principal work till then had been the extraction of the valuable salts of those. The salts extracted were refined and processed in factories which I established by methods which made full use of the specific climatic conditions of Siberia - namely, the low temperature prevailing throughout the greater part of the year. I used the so-called "natural frosting-out process."

When I examined the Dead Sea analyses, I came to the idea that there might be a definite possibility of getting salts also from these waters, but here by taking advantage of the high temperatures developed under the sunshine of Palestine. But this, of course, was so far only a hypothesis. Experimentation with considerable quantities of water would be essential; one would also need detailed examination of the Dead Sea and its shores, and of course meteorological observations over a fairly long time - I had not forgotten my early Siberian disappointments. One would also need to have a clear picture of other local minerals which would inevitably be required in the process of production."

When Novomeysky returned to Siberia, he was shocked to learn of the slaughter and savagery that had taken place during his absence. "The bloodthirstiness of the happenings, of which I only learned when I returned, so affected me that all that I had learned in the Warburg Institute about Palestine and about the Dead Sea and its waters ceased to have any real interest for me. For months I was restless and simply could not work..."

Novomeysky made a trip to Palestine in 1911. "...I examined the northern shore in great detail, measuring the specific gravity of the water at various points, also the temperature of air and water, with an eye to the feasibility of constructing evaporation basins along the coast. I examined the flow near the point where the Jordan enters the Sea, for a supply of fresh water, which was of great importance for the process



of extraction of salts which I had in mind. I also prospected between the Sea and Jericho to locate the sulphur deposits mentioned by Blanckenhorn in his report...It was essential for me to visit this site [Nebi-Musza], for here I wanted to examine the deposits of oil shale described by Blanckenhorn, for these might serve as a local source of fuel for certain processes involved in the extraction of the Dead Sea salts. In such a country, devoid of coal or petroleum, the presence of a cheap alternative supply of fuel was of importance to me...

I returned to Siberia considerably inspired by what I had seen in Palestine and began to experiment with the specimens of Dead Sea water which I had brought and the oil shales of Nebi-Musza. I also had a mass of informative material on transport conditions, the labour question and such aspects of my problem. At last my early hunch regarding the feasibility of exploiting the salts of the Dead Sea had taken a new shape. The idea now seemed much nearer to realization."

At the time of the Kolchak regime in Siberia, Novomeysky was active in Jewish affairs. He was the head of the National Council of United Jewish Communities of Siberia and the Far East, and of the regional Zionist organization. The census of 1897 showed that in Siberia there were 30,500 Jews. "Under Tsarism in Russian, the touchstone of the political climate was always the current attitude towards the Jews. Any failure, any political unrest, any revolution, finally added up to new repression of the Jews. The mass emigration of Russian Jews to America in the 1880's was caused by the outrages against Russian Jewry which followed the Russo - Turkish War. The second wave of emigration was the result of the pogroms of 1906, after the unlucky Russo - Japanese War had come to its end and been followed by an attempt at revolution. However, apart from the Government-organized pogrom of 1905 at Tomsk, Siberia had been free from this sort of thing. But now the distribution of anti-semitic literature in the army and among the peasantry, and the open threat of new pogroms, seriously alarmed the inconsiderable Jewish population of Siberia. " With the fall of the Siberian dictatorship of Kolchak and the takeover by the Bolsheviks, Novomeysky put in an application for permission to go abroad.

"I had already made up my mind to go to Palestine, to play my part in the economic development of the Jewish National Home proclaimed by the Balfour Declaration of 1917, and now already governed by the British military authorities pending the arrival of the first Civil High Commissioner. Having examined the mineral and other natural resources of Palestine, during my first visit there in 1911, I thought that my professional qualifications and practical experience of industrial and mining development in an underdeveloped country would be of value in the land in which was now to be established that 'Jewish National Home' by which I was already inspired. Material advantage was far from my thoughts. At that time, Palestine was as devoid of industry as had been a great portion of Siberia in the days when I started my industrial career there, and the prospect of being one of those to develop it excited me greatly. On my way there I was fired with enthusiasm and ambition as I had been 23 years before, making my way back to Siberia from my studies abroad. "

He left for Palestine in 1920. His property was confiscated.

### **Palestine:**

In Palestine, Novomeysky set out to get the concession from the Mandate authorities for extracting minerals from the Dead Sea. Towards this goal, he brought over Dr. Mordechai Bobtelsky, later Professor of Inorganic Chemistry at the Hebrew University, who had experience at the Stassfurt potash industry, to work on the chemical processes.

There was opposition from the British Parliament to granting the concession to Novomeysky's group. The

following is from a discussion in the House of Commons on November 30, 1927:

"Colonel Howard Bury asked the Prime Minister whether, in view of the value of the Dead Sea salts concession to the British Empire, he will take steps to ensure that the control remains in British hands, that the company is a British company, and that the chairman is a British subject or that the Government, as in the Anglo-Persian Oil Company, will obtain a controlling interest by the purchase of shares;...Is not my right hon. Friend aware of the vital importance of this concession, as the deposits of potash alone are worth £L 14, 000,000,000 today, of which Germany up to the present has a monopoly, and in view of its vital importance to the Empire, will not the Government consider acquiring a controlling interest?"

Formidable opposition came also from other quarters, one being an American consortium. In 1924 it became known to Novomeysky that two American concerns, The General Motors Corporation and Du Pont de Nemours, with the Standard Oil of New Jersey in the background, "together representing perhaps the largest combined industrial and chemical industry forces in the world," became interested in the bromine reserves of the Dead Sea. In that year Standard Oil of New Jersey began marketing the first leaded petroleum. To prevent fouling of engine cylinders, Dibromoethylene was needed as a fuel additive. The Head of the Palestine Desk of the Colonial Office told Novomeysky that the Government had already made up its mind to award the Dead Sea bromine concession to the Americans.

Novomeysky turned for help to Sir Alfred Mond. Sir Alfred, in his capacity as President of the Economic Board of Palestine, wrote a strongly worded letter to the group's representative, in part: "...I would certainly use what influence I possess against such a proposal being entertained. You will readily understand that the matter is of more than industrial significance. The Dead Sea represents the only important mineral wealth of Palestine, and those of us who are interested in establishing there a National Home for the Jews cannot contemplate with equanimity the control of this passing into the hands of the American group, who are not interested in the economical development of the country." The American threat to the concession was put off, as Novomeysky stated, "Not that I imagine my arguments alone to have been decisive. Indeed no. I was also enjoying the fruits of the support given to me by Mond, Weizmann and Rothschild - particularly the first"...

After nine years of work, on May 22, 1929, the concession agreement was signed between "The Crown Agents for the Colonies acting for the Governments of Palestine and Trans-Jordan," and Mr. Novomeysky and his collaborator Major Tulloch. Among the other terms, "the concession is the lease at a nominal rent of four square kilometers of land for evaporation purposes abutting upon the north-western end of the Dead Sea, and further land actually required for auxiliary works. The term of the concession is for seventy-five years. The concessionaires are to have the exclusive rights for twenty-five years to extract mineral salts from the Dead Sea, and at the end of that period they will have the first option on any proposed further concession." After the tenth year of operation, the company was required to produce a minimum each year of 50,000 tons of potassium chloride, of 80% purity, each year. From the time of the granting of the concession until production was interrupted by the 1948 war, the Palestine Potash Company produced 1,040,000 tons of potash and 8,200 tons of bromine.

Novomeysky closes his book, *Given to Salt* (1958), with the following:

"I have already once quoted Ezekiel in this story of how the Dead Sea concession was won. When I think of the scene of our salt works, with the evaporation pans occupying hundreds of acres of what was once useless marsh, other words of the same prophet come to my mind. "Then said he unto me, These waters [i.e. Jordan] issue out toward the east country, and go down into the desert, and go into the sea: which being brought forth into the sea, the waters shall be healed...But the miry places thereof and the marshes thereof shall not be healed; they shall be given to salt".

## פרופ' יהודה מזור (1925 - 2004)

יהודה מזור נולד בלודז', פולין, ועלה ארצה עם משפחתו ב-1939. למד כימיה באוניברסיטה העברית על הר הצופים, וסיים את עבודת המסטר שלו, בהדרכתו של פרופ' משה ויצמן (אחיו של חיים ויצמן), ב-1947. לאחר שרות צבאי בזמן מלחמת העצמאות, פנה ללמודי דוקטורט ב-E.T.H., ציריך, שווייץ, בהדרכתו של פרופ' לאופולד רוזיקה (חתן פרס נובל בכימיה 1939), וקבל דוקטורט ב-1952. לאחר השתלמות בגלוג, בריטניה, הצטרף ב-1954 לסגל המחלקה לכימיה אורגנית במכון ויצמן שם הגיע לדרגת פרופסור מלא ב-1976. יהודה היה מבוני המחלקה לכימיה אורגנית במכון ומעמדי התוך שלה, ושמש כראש המחלקה בין השנים 1979-1990. קדום המחקר במחלקה לכימיה אורגנית בפרט ובמכון ויצמן בכלל היה בראש מעיניו. הוא פרסם למעלה מ-200 מאמרים, ושמר על התלהבותו המדעית עד סוף ימיו. עבודותיו עסקו בלמוד סטרואידים ופיתוח שטות להכנת אנלוגים שלהם, וכן סינתזה



וריאציות בחומרי טבע. כמו כן חקר את הפוטוכימיה של מערכות אנוליות, ופתח שטות חדשות לקביעת מבנה. במיוחד ניתן לציין את שיטת הדיכרואיזם הקוי, שאותה פתח בשיתוף עם פרופ' אמנון יוגב, לקביעת מקום כרומופורים במבנה החומר. מאוחר יותר פתח שטות לאקטיבציה של פחמנים לא אקטיבים ולחמצונים סלקטיבים במיוחד בעזרת אוזון. בשנות ה-70 פיתח את הכימיה של ויטמין D ונגזרותיו ושיטות סינתטיות להכנת הנגזרות השונות. בשנותיו האחרונות, עסק בשיתוף עם פרופ' דוד לביא ז"ל ובנו ד"ר גד לביא, מבית- החולים תל-השומר, בלימוד חומרים ממשפחת היפרצין, ופיתוחם כחומרים אנטי-וירלים ושימושם כתרופות למחלות שונות. במשך השנים תרם רבות למחקר התעשייתי בארץ הן כיועץ והן ע"י יישום מחקריו הבסיסיים. מחקריו בויטמין D, הובילו לפתוח תרופה "תוצרת הארץ" ע"י חברת טבע, - אלפא D<sub>3</sub> - כנגד אוסטראופורוזיס.

יהודה מזור היה אדם חם ויוצא דופן, איש משפחה מסור שידע לשלב פעילות מדעית עם הומניות צרופה. הוא היה איש תרבות, מלא סקרנות ובעל ידע עצום וניתן היה לשוחח איתו על עולם ומלואו. במיוחד בלט יחסו החם מאד לסובבים אותו ובפרט לתלמידיו. הוא התעניין תמיד בחייהם האישיים, בדעותיהם ובהתקדמותם המקצועית גם זמן רב לאחר שעזבו את קבוצתו. תלמידיו הרבים השתלבו במחקר מדעי בארץ, בעולם האקדמי ובמוסדות מחקר בטחוניים ותעשייתיים. דמותו תלווה את כל מכיריו ומוקיריו הרבים.

## **Ambiphilic Zinc carbenoid as a new tool for multicomponent condensation reactions**

**Ilan Marek, Faculty of Chemistry, Technion, Haifa (ICS Young Scientist Prize 2003)**

The one-pot preparation of chiral homoallylic alcohol and amine derivatives by a copper-catalyzed four-component reaction is described. In this new multi-component condensation reaction, 3 new carbon-carbon bonds as well as a quaternary and a tertiary chiral center are created with excellent regio- and diastereo-selectivities by using the ambiphilic nature of  $sp^3$  zinc carbenoid. When the reaction was performed without adding external electrophiles, a  $\beta$ -elimination reaction took place to give poly-substituted allenes in good overall yields. This strategy of zinc-homologation followed by a  $\beta$ -elimination reaction was also synthetically used for the transformation of  $sp^3$  sulfoxides into olefins with potential applications in asymmetric synthesis.

## **Prof. Yehuda Mazur (1925 – 2004)**

Yehuda Mazur studied chemistry at the Hebrew University, on Mount Scopus in Jerusalem. He carried out his M.Sc. research under the supervision of Prof. Moshe Weizmann, and received his degree in 1947. After military service during the War of Independence he carried out his Ph.D. studies at the Swiss Federal Polytechnic (ETH Zurich). He was awarded his doctorate in 1952. After postdoctoral work in Glasgow, UK, he joined the Department of Organic Chemistry at the Weizmann Institute in 1954 and was appointed full professor in 1976. Yehuda was one of the leaders in the Department and served as Head of the Department from 1979 to 1990.

The advancement of research in the Department in particular, and in the Institute in general, was his chief concern. He published over 200 papers, and kept up his scientific enthusiasm until his last days. His work dealt with the study of steroids and the development of methods for the preparation of their analogues, as well as synthesis and reactivity of natural products. He also studied the photochemistry of enolic systems, and developed new structural determination methods. In particular we should point out the linear dichroism method, which he developed in collaboration with Prof. Amnon Yogev, for determining the position of chromophores in a molecular structure. Later on, he developed methods for the activation of inactive carbons and for selective oxidations, particularly by means of ozone.

In the 1970s he developed the chemistry of vitamin D and its derivatives, and synthetic methods for preparation of the various derivatives. In his last years he was engaged, in collaboration with the late Prof. David Lavie and his son Dr. Gad Lavie, from the Tel HaShomer hospital, in the study of compounds of the hypericin family, their development as antiviral compounds, and their use as drugs for various diseases.

Over the years, he contributed considerably to the development of industrial chemical research in the country, both as a consultant and through the application of his basic research. His research on vitamin D led to the development of a "made in Israel" drug against osteoporosis - $\alpha$  D<sub>3</sub> - by the Teva pharmaceutical company.

## 70 years to the Israel Chemical Society

**Shalom Sarel**, The Hebrew University, Jerusalem

On October 6, 1933, a meeting headed by Dr. Mordechai Bobtelsky, was held at the Hebrew University in Jerusalem to declare the establishment of "The Union of Chemists in Eretz-Israel (Palestine)". The aims of the Union were, among others, development of pure and applied chemistry, defending the professional rights of chemists and establishing a unified Hebrew terminology for chemical terms.

However, the main critical issue of the newly established Union was finding employment for the flux of refugee chemists from Europe, especially from Nazi Germany. At that time the only Academic Institutions in the country were the University in Jerusalem and the Institute of Technology in Haifa. The only major chemical industry was the "Dead Sea Chemical Works".

In the course of the years the Union grew in numbers and functions. The State of Israel was established and with it the name of the organization was changed to the "The Israel Chemical Society". New Academic Institutions and new industries were developed and the research and development in the chemical sciences in the country increased considerably.

## F<sub>2</sub> – from backstage to central stage

**Shlomo Rosen**, School of Chemistry, Tel-Aviv University

The fluoro-organic chemistry is an important branch of the chemical sciences both from the academic point of view and from its impact on everyone's daily life. Today, the annual turnover associated with fluorine containing compounds is more than \$100 billion!

Twenty years ago we started developing the synthetic potential of elemental fluorine itself as a fluorinating agent and showed that despite its reactivity, when treated under the right conditions it can perform many highly selective reactions. Some years later it was found that this element and secondary reagents derived from it, can be utilized for carrying unique reactions leading to fluorine free compounds unobtainable by any other method. Some of these secondary reagents are acetyl hypofluorite (CH<sub>3</sub>COOF), halogen fluorides – XF<sub>n</sub> (X = Br, n = 3; X = Br, I, n = 1), methyl hypofluorite (MeOF) and the acetonitrile complex of the hypofluorous acid (HOF·CH<sub>3</sub>CN). This last reagent is considered today to be the best oxygen transfer agent chemistry has to offer. In this short review we also point toward several synthetic goals which chemists tried to accomplish during the last century, but success has been recorded only when F<sub>2</sub> and the novel reagents derived from it were utilized. Unlike many legends associated with this element, the work with F<sub>2</sub> is simple and does not require any special equipment.

## On fast protons and slow water molecules

**Ehud Pines**, Chemistry Department, Ben-Gurion University of the Negev

We have determined with femtosecond infrared spectroscopy and picosecond fluorescence spectroscopy the real-time dynamics in acid-base neutralization in water. The experiments have revealed a much faster proton-transfer reaction in concentrated solutions of acid-base pairs, directly complexed by a specific hydrogen-bond, A–H···B, than for acid-base encounter pairs "loosely" formed by diffusion in the presence of large excess of water.

Editorial Address: Prof. Moshe Levy, Department of Materials and Interfaces  
Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel 76100 [moshe.levy@weizmann.ac.il](mailto:moshe.levy@weizmann.ac.il)

## TABLE OF CONTENTS

### From the Editorial Board.....2

#### Invited Contributions:

70 years to the Israel Chemical Society  
Shalom Sarel, The Hebrew University,  
Jerusalem.....3

F<sub>2</sub> – from backstage to central stage  
Shlomo Rosen, School of Chemistry, Tel-Aviv  
University.....7

On fast protons and slow water molecules  
Ehud Pines, Chemistry Department, Ben-Gurion  
University of the Negev, Beer-Sheva.....19

Ambiphilic Zinc Carbenoid as a New Tool for  
Multicomponent Condensation Reactions  
Ilan Marek, Faculty of Chemistry, Technion, Haifa  
(ICS Young Scientist Prize 2003).....24

#### News and reports

The 70<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society will be held  
in Tel-Aviv on February 15-16, 2005.....33

Symposium celebrating the Wolf Prize Award in  
Chemistry to Prof. Harry Gray  
At the Weizmann Institute.....34

A Symposium in honor of Prof. Zvi Rappoport  
was held at the Hebrew University.....35

A Symposium in honor of Prof. Mario Bachi  
was held at the Weizmann Institute.....36

Haim Levanon elected President of the Humboldt  
Section in Israel.....36

Eliezer Giladi received the Herzberg Award and  
Fellowship .....36

#### From the Archives

Moshe Novomeysky – Founder of the Dead Sea  
Industries

Bob Weintraub, Director of the Libraries,  
Sami Shamoon College of Engineering,  
Beersheva and Ashdod.....37

#### Obituary

Prof. Yehuda Mazur,  
Weizmann Institute of Science.....41

Abstracts in English.....43

#### Editorial Board

Moshe Levy, Weizmann Institute of Science  
Arnon Shani, Ben-Gurion University  
Shammi Speiser (President of the Society), Technion

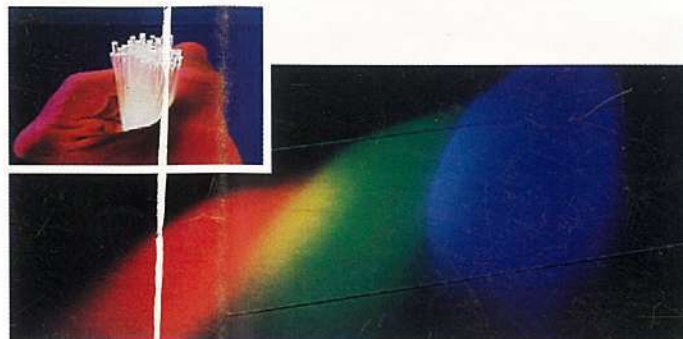
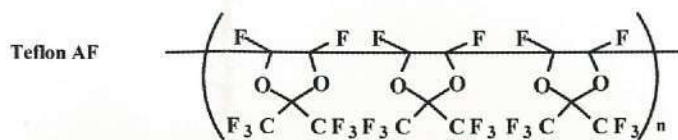
#### Graphic Design:

Tali Wiesel, Graphic Department,  
Weizmann Institute of Science, Rehovot.  
[www.weizmann.ac.il/graphics](http://www.weizmann.ac.il/graphics)

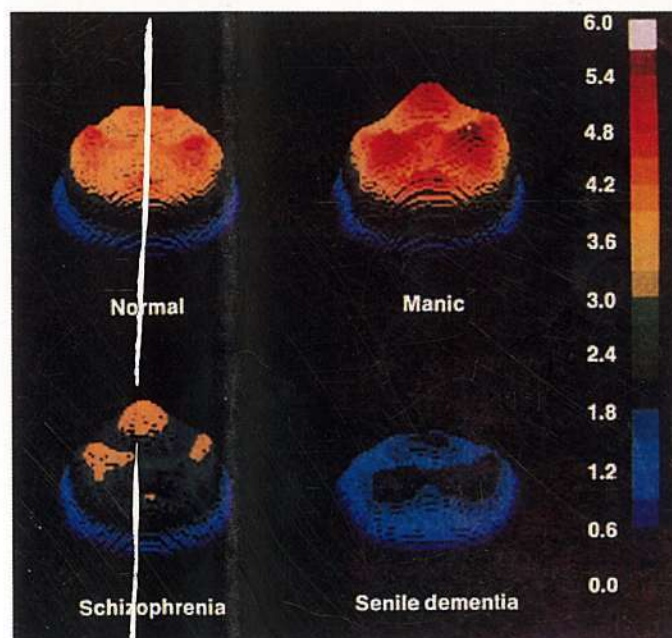
#### Printing:

Publishing Department, Weizmann Institute of Science, Rehovot  
[http://www.weizmann.ac.il/RSD/new\\_pages/publish.html](http://www.weizmann.ac.il/RSD/new_pages/publish.html)





A sheet of TEFLON AF demonstrates >90% light transmission color spectrum of light passes through without change



Positron Emission Tomography (PET)

See Article by Shlomo Rosen p.7