

ZAHRADA

ROZENOVA REAKCE. MECHANISMUS OXIDACE ORGANICKÝCH MOLEKUL Kyselínou fluornou

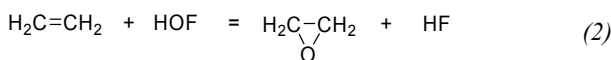
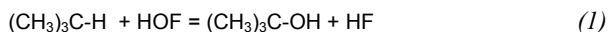
MARTIN SRNEC^a, MILAN ONČÁK^b a RUDOLF
ZAHRADNÍK^b

^a Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky v.v.i, Flemingovo náměstí, Praha 6, ^b Ústav fyzikální chemie Jaroslava Heyrovského, Akademie věd České republiky v.v.i, Dolejškova 3, Praha 8
srnec@uochb.cas.cz

Došlo 4.3.08, přijato 15.5.08.

Klíčová slova: katalýza reaktantem, kyselina fluorná, oxidace, epoxidace, sulfoxidace, hydroxylace, reakční mechanismus

V tomto článku si přejeme upozornit na dosud málo známou a málo využívanou, avšak velice rozsáhle aplikovatelnou oxidaci v chemii. K jejímu rozšíření do mnoha oblastí organické chemie přispěl rozhodující měrou prof. Shlomo Rozen¹ v Tel Avivu; nelze však opomenout ani další významný příspěvek jiné skupiny². Publikace prorazit vyžadovalo od Rozena velkou houževnatost, protože práce s fluorem není ani v nejmenším pro chemiky přitažlivá. Nejen to, tato okolnost měla po léta za následek, že redakce chemických časopisů přistupovaly k rukopisům s touto tematikou s nedůvěrou. Po letech se však vše v dobré obrátilo a Rozenova oxidace zvolna získává postavení, které jí přísluší. Jde o nedestruktivní proces, hladce a rychle probíhající za mírných podmínek, zpravidla s vysokým výtěžkem. Pro konkrétní ilustraci v tuto chvíli stačí uvést dvě oxidace (rov. (1) a (2)).



Výtěžek prvé (inserční) a druhé (adiční) reakce činí přes 90 %. Přitom je známo, že epoxidace neprobíhá snadno (v průmyslu se používá stříbrných katalyzátorů), zatímco s kyselinou fluornou lze úspěšně provést epoxidaci i na dvojných vazbách, které jsou substituovány elektro-

negativními skupinami! Pro úplnější představu o rozsahu aplikací jsou v tabulce I uvedeny příklady studovaných reakcí. Navíc počet reakcí, při kterých kyselina fluorná prokazuje vyšší účinnost či selektivitu než standardní oxidovadla, stále roste. Není bez zajímavosti uvést jako příklad reakci s cyklooktatetraenem, který je v přebytku oxidujícího dimethyldioxiranu epoxidován za 17 dní, zatímco s činidlem $\text{CH}_3\text{CN.HOF}$ trvá reakce pouhých 30 vteřin³!

Už v díle M. Hudlického a J. Trojánka, pojednávajícího o preparativní organické chemii⁴, jsou zmíněny rozmanité oxidace kyselinou chlornou, bromnou a jodnou (či jejich solemi), kyselina fluorná zmíněná není. Naproti tomu v klasickém díle Wichterleho a Petřů o anorganické chemii⁵ byl rozdíl mezi kyselinou fluornou a ostatními hypohalogenovými kyselinami objasněn v době, kdy kyselina fluorná nebyla ještě připravena. Jde o to, že s ohledem na velkou elektronegativitu fluoru byla u kyseliny fluorné očekávána tendence k disociaci na HO^+F^- , zatímco u ostatních hypohalogenových kyselin se uplatňuje disociace za vzniku hydroxylového anionu: HO^-X^+ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$). Hydroxylový kation je nepochybně mimořádně mocné oxidovadlo, o čemž svědčí i extrémně vysoká hodnota jeho (kvantově-chemicky vypočítané) elektronové afinity (12 eV).

Příprava roztoku kyseliny fluorné

Kyselina fluorná byla poprvé syntetizována v roce 1971, zdála se však nepoužitelná v preparativní chemii. Kyselina totiž podléhá poměrně rychlému rozpadu na fluorovodík a kyslík (s poločasem života zhruba jedné hodiny při pokojové teplotě), a navíc u kapalně formy hrozí exploze i při $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (v přítomnosti oxidovatelné látky dokonce už při $-78\text{ }^\circ\text{C}$). Až v roce 1986 přišel Rozen se svými spolupracovníky na způsob, jak molekulu připravit a zároveň na několik hodin při pokojové teplotě stabilizovat. V jeho

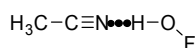
Tabulka I
Organické molekuly a produkty jejich oxidace HOF^2

Oxidovaná molekula	Produkt
terc. (sp^3) C-H skupina	terc. Alkoholy
Olefiny (včetně fluorovaných)	Epoxidy
Aminy prim. alifatické i aromatické	Nitrolátky
Aminy terc.	N-oxidy
Sulfidy	Sulfoxidy a sulfony
Thiofeny	Sulfony
Alkoholy	Ketony
Azidy	Nitrolátky

proceduře se plynná směs dusíku a fluoru (10 % F₂) zavádí do acetonitrilu obsahujícího 10 % vody. Kyselina fluorná vzniká reakcí elementárního fluoru s vodou (rov. (3))



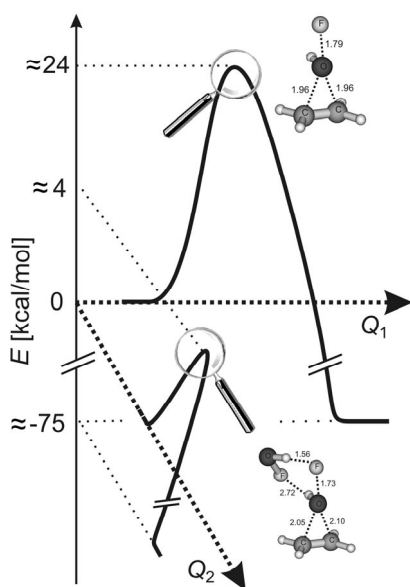
Volba acetonitrilu byla vhodná, protože toto rozpouštědlo je vůči HOF nereaktivní, a navíc vykazuje stabilizující účinek. Přitom patrně hraje významnou úlohu podivuhodně pevná vodíková vazba mezi oběma molekulami (6,6 kcal mol⁻¹). Z výpočtů i z rentgenostrukturní analýzy asociátu HOF s acetonitrilem plyne struktura **I**. Roztok kyseliny fluorné ve vodném acetonitrilu je při laboratorní teplotě po několik hodin stálý.

**I**

Mechanismus oxidací kyselinou fluornou

Popsané oxidace spjaté s rozmanitými organickými molekulami probíhají rychle, hladce a s vysokými výtěžky. O způsobu sledování přeměny reaktantů na produkty pomocí výpočtových metod kvantové chemie se lze dočíst například v kompendiu 6. Sledujme tedy v duchu popsaných teoretických postupů průběh oxidace zvolené organické molekuly kyselinou fluornou. Volba padla na ethylen proto, že tvorba ethylenoxidu nás poutala už před léty⁷.

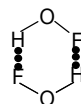
Výsledky výpočtů jsou patrné na obr. 1. Reakční cesta vedoucí od reaktantů „splhá“ do energetického kopce,



Obr. 1. Reakční cesta (podél reakční koordináty Q₁) přeměny ethylenu s jednou molekulou kyseliny fluorné na ethylenoxid a HF. Reakční cesta (podél reakční koordináty Q₂) přeměny ethylenu se dvěma molekulami kyseliny fluorné: případ katalýzy van der Waalovým asociátem jednoho z reaktantů

až posléze je dosažen sedlový bod, který se v rámci klasické Eyringovy teorie absolutních reakčních rychlostí nazývá aktivovaný komplex či tranzitní stav. Reagující systém může (avšak nemusí) pokračovat v cestě z vrchu do údolí, tedy k produktům, jimiž jsou ethylenoxid a fluorovodík. Vyhráno však máme jen zdánlivě. Potíž je totiž v tom, že energetická bariéra oddělující reaktanty a produkty (aktivační energie) činí pro systém jedné molekuly HOF a ethylen zhruba 24 kcal mol⁻¹. S ohledem na to, jak velká je pokusně zjištěná rychlost epoxidace, se zdá, že musí existovat alternativní průběh přeměny, spojený s nižší aktivační bariérou. To odstartovalo naše diskuse o možném alternativním mechanismu reakce.

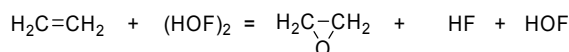
Řešení bylo, aniž jsme to původně tušili, obsaženo v článku, v němž byl diskutován výčet katalytických zásahů, jež se uplatňují v chemických reakcích⁸. V onom článku se totiž jako jedna z možných forem katalýzy uvádí dimerace činidla (jednoho ze dvou reaktantů) ve smyslu van der Waalovy asociace. A opravdu, nedlouho poté se potvrdilo, že se průběh reakce s kyselinou fluornou pronikavě usnadní, provedeme-li reakci místo s jedinou molekulou HOF s molekulami dvěma, ve formě dimeru **II** (cit.⁹).

**II****III**

Při dalším studiu se ukázalo, že cyklická forma dimeru není nutná, lineární dimer (např. ve formě **III**) je stejně účinný. Útvar sestávající z molekuly oxidované látky a dvou molekul HOF může být nepochybně vytvořen i konsekutivní reakcí, během níž přistoupí druhá molekula HOF až po vytvoření komplexu oxidované molekuly s HOF.

Průběh tohoto procesu, který sumárně vystihuje pro případ epoxidace reakce (4), popisuje z hlediska mechanismu obr. 1. Pronikavý pokles bariéry, oddělující reaktanty a produkty (z 24 na 4 kcal mol⁻¹), dobře vystihuje pokusně pozorovanou snadnost epoxidace. Jde o pozoruhodný typ katalýzy molekulou jednoho ze dvou reaktantů: místo jediné molekuly HOF vystupují v rov. (4) molekuly dvě; mezi produkty se tak objeví ta z nich, která děj katalyzovala. Intuitivně cítíme, že tento typ katalýzy by mohl hrát vynikající úlohu při enzymové katalýze, tedy při reakcích v kavitách enzymů.

(4)



Pravý důvod, proč se aktivační bariéra v přítomnosti katalyzující molekuly HOF výrazně sníží (tak, aby došlo k přenosu atomu kyslíku z reaktivní molekuly HOF na substrát), zřejmě spočívá ve stabilizaci fluoridového anion-

tu (vznikajícího při tvorbě vazby HO-substrát) pomocí vodíkové vazby. Tato vodíková vazba je navíc zesílena částečným elektronovým přenosem z fluoridového aniontu na elektrofilní skupinu $\text{HO}^{\delta+}$ katalyzující molekuly HOF.

Teoretické studie mechanismu oxidace různých organických molekul byly popsány v nedávných pracích¹⁰⁻¹². Sertchook a spol.¹² pro epoxidaci ethylenu ukázal, že reakce (2) může být účinně katalyzovaná produktem reakce, fluorovodíkem, jde tedy (vedle popsané katalýzy reaktantem) o skutečnou autokatalýzu. Konstatujeme tedy, že se setkáváme s ne právě všedním případem dvojnásobně katalyzovaných dějů: katalýzou reaktantem a současně katalýzou produktem; jen ta druhá se podle běžné nomenklatury označuje jako autokatalýza. Diskutovaná možnost uplatnění obou typů katalýzy (reaktantem nebo produktem) by mohla například vysvětlit, proč se běžně nedaří izolovat při oxidaci sulfidu (R-S-R) sulfoxidy (R-SO-R), ale výlučně sulfony (R-SO₂-R). Podobně závěry je možné učinit i pro oxidace primárních aminů (R-NH₂) na nitrosloucheniny (R-NO₂). V naší představě se z dimeru kyseliny fluorné přenesou na síru (nebo dusík) jeden atom kyslíku, přičemž se uvolní fluorovodík, který je okamžitě schopný katalyzovat přenos druhého atomu kyslíku ze zbylé molekuly HOF. Skutečně, pokusy s reakční směsí zředěnou propionitrilem vedly k přípravě sulfoxidu¹³, což nepřímě potvrzuje význam tvorby dimeru (HOF)₂. Samozřejmě se nabízí, že by katalytickou schopnost měly i jiné molekuly přítomné v reakční směsi, jako jsou například molekuly vody či acetonitrilu. Výpočty navíc potvrzují, že mezimolekulové komplexy HOF s vodou či acetonitrilem jsou stabilnější než samotný dimer (HOF)₂. Přesto aktivační bariéra oxidace, která by probíhala za spoluúčasti molekuly vody nebo acetonitrilu, je stále o zhruba 8 kcal mol⁻¹ vyšší než reakce, již se jako druhá molekula účastní HOF, a tedy činí takovou katalýzu málo konkurenceschopnou. V případech působení dimerů HOF•••HOF a HOF•••HF jde tedy o kineticky řízenou reakci (extrémně nízká aktivační bariéra) s nižší termodynamickou stabilitou komplexů C₂H₄•••HOF•••HOF nebo C₂H₄•••HOF•••HF vůči komplexu C₂H₄•••HOF•••HOH.

Závěrem můžeme shrnout, že kyselina fluorná (úspěšně stabilizovaná v roztoku voda-acetonitril) je neobyčejně účinným oxidačním činidlem, jehož vysoká účinnost spočívá v pozoruhodné kombinaci katalýzy reaktantem a autokatalýzy.

LITERATURA

1. Rozen S.: Eur. J. Org. Chem. 12, 2433 (2005).
2. Dirk S. M., Mickelson E. T., Henderson J. C., Tour J. M.: Org. Lett. 2, 3405 (2000).
3. Murray R. W., Singh M., Rath N. P.: Tetrahedron 55, 4539 (1999).
4. Hudlický M., Trojánek J.: *Preparativní reakce v organické chemii. Redukce a oxidace*. Díl I. Nakladatelství ČSAV, Praha 1953.
5. O. Wichterle, F. Petrů, v knize: *Anorganická chemie*, str. 238. Nakladatelství ČSAV, Praha 1953.
6. P. von R. Schleyer, v knize: *Encyclopedia of Computational Chemistry*, 5, str. 3114. Wiley 1998.
7. Beran S., Jirů P., Wichterlová B., Zahradník R.: *Proc. 6th Internat. Congress on Catalysis*. 1, 324 (1977).
8. Zahradník R., Beran S.: J. Catal. 44, 107 (1976).
9. Zahradník R.: Chem. Listy 101, 83 (2007).
10. Srnec M., Ončák M., Zahradník R.: J. Phys. Chem., A, v tisku.
11. Ončák M., Srnec M., Zahradník R.: Pol. J. Chem., v tisku.
12. Sertchook R., Boese A. D., Martin J. M. L.: J. Phys. Chem., A 110, 8275 (2006).
13. Harel T., Amir E., Rozen S.: Org. Lett. 8, 1213 (2006).

M. Srnec^a, M. Ončák^b, and R. Zahradník^b (^a Ústav organické chemie a biochemie, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, ^b Ústav fyzikální chemie Jaroslava Heyrovského, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague): **Rozenova reakce. Mechanismus oxidace organických molekul kyselinou fluornou**

The aim of this article is to introduce the amazingly effective and universal Rozen's oxidative reagent – hypofluorous acid, stabilized by acetonitrile solvent. Several recent theoretical works have suggested a reaction mechanism consistent with the experimental evidence. It seems that the oxidation is probably controlled via a self-catalytic (catalysis by reactant, by HOF itself) and also by an autocatalytic (by HF) process.