

VÁLASZ

Dr. Bakos József, a kémiai tudomány doktora, egyetemi tanár,
„A fluoros kémia születése és fejlődése” című értekezésemről írt bírálatára

Köszönetet mondok Bírálómnak, hogy igen alaposan áttanulmányozta értekezésemet, téziseimet, szerzői hibajegyzékemet, majd ezt követően tudományos eredményeimről rendkívül elismerően nyilatkozott. Köszönöm, hogy a disszertáció felépítésére vonatkozó kritikájával további szakmai épülésemet és haladásomat segítette elő.

Külön köszönöm, hogy Bírálóm véleménye bevezető részében részletesen kitér a fluoros kémia jelentőségére, és azt, hogy bemutat néhány olyan területet, amelynek kidolgozásában és fejlesztésében tevékenyen részt vettem.

Bírálóm később felsorolja az értekezés szerkezetére és a megfogalmazásra vonatkozó kritikai észrevételeit, hangsúlyozva, hogy ezek az új tudományos eredményeket nem befolyásolják.

Bírálóm megjegyzéseit figyelembe véve készült a válaszaimhoz csatolt MELLÉKLET, amelyben a 2010.03.08.-án nyomtatásban és CD adathordozón (DSc_Thesis_Final_05_VÉGSŐ.doc (3 868 kB)) beadott értekezés valamennyi (általam észlelt) gépelési és szerkesztési hibáit korigáltam.¹

Megjegyzem, Bírálóm számára a 2010. július 12.-i keltezésű szerzői hibajegyzékhez csatolt DVD adathordozón a DSc_Thesis_Final javított_03_14_2010_05_.doc (3 937 kB) című fájl elhelyezésével kívántam elérni, hogy valamennyien hibamentes munkát olvashassanak. Sajnos erre a szokatlan eseményre nem hívtam fel explicit módon tisztelt Bírálóm figyelmét, hanem csak a DVD_hibajegyzék tartalmának leírásában utaltam rá. Az okozott kellemetlenségekért tisztelt Bírálómnak ezúton fejezem ki sajnálatom.

Értekezésem 61 oldal, 144 irodalmi hivatkozást tartalmaz. Ezek közül 86 hiperhivatkozás révén az eredeti dokumentum megnyitását és tanulmányozását teszi lehetővé. A narratív szövegben elhelyezett 57 hiperhivatkozás többsége új tudományos eredményeim elemzését tartalmazó közleményeimhez kapcsolódik. Válaszomhoz csatolt MELLÉKLET nyomtatott formája kék színnel és aláhúzással egyértelműen jelöli azok helyét. Megemlítem, hogy ez a MELLÉKLET nemcsak több aktivált hiperhivatkozást tartalmaz, mint a disszertáció, hanem az itt keresztreferenciaként definiált felső indexek segítségével – egyetlen kattintásra –láthatóvá teszi a fluoros kémia egyes elemeinek logikai kapcsolódását (ld. B_1. Táblázat).

B_1. táblázat. Az Értekezés és a Melléklet néhány jellemző paramétere

	Irodalmi hivatkozás (hiperhivatkozás) [aktív kereszt-hivatkozás]	Narratív szöveg (hiperhivatkozás) [aktív kereszt-hivatkozás]	CD tartalomjegyzék (hiperhivatkozás) [aktív kereszt-hivatkozás]
Értekezés (61 oldal)	144 (86) [---]	(57) [---]	(---) [---]
Melléklet (75 oldal)	193 (137)	(212) [113]	(176) [155]

¹ A válaszomhoz csatolt MELLÉKLETBEN minden hiperhivatkozást egyértelmű [jelzéssel](#) (®) láttam el, hogy felhívjam az olvasó figyelmét a CD lemezen rögzített releváns anyagok megtekintésének lehetőségére.

Tisztelettel kérem Bírálóm, hogy a mellékelt – talán a „DIGITÁLIS ÉRTEKEZÉS” prototípusának is tekinthető – anyagot kísérletképpen tesztelje, és kritikai megjegyzéseivel segítse annak további fejlesztését.

Ahogy a fluoros kétfázisú koncepció megjelenése paradigmaváltást jelentett a katalitikus kémiában, lehet, hogy mellékelt digitális munka az első olyan kísérletek egyike, mely a mai egyetemi ifjúság computer klaviatúrához szokott életében kedvező fogadtatásra találhat, éppen az információs technika által biztosított gyors és interaktív tanulási és tájékozódási lehetőségek miatt.

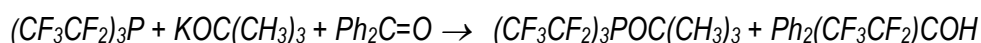
Bírálom a következő összegző megjegyzéseket teszi, idézem:

„Rábai József igen fontos és korszerű kutatási témák egész sorában ért el nemzetközileg nyilvántartott és elismert tudományos eredményt az átmenetifém-komplexek által katalizált kétfázisú és többfázisú reakciók kidolgozásában, fluorofil vegyületek szintézisében. Fontos momentum, hogy a pályázó kutatómunkájában szerencsésen ötvöződik az új tudományos eredmények elérésére való törekvés és a gyakorlati hasznosítás igénye. Kiemelném, hogy az elválasztás módszerek kidolgozásában különösen otthonosan mozog a szerző. Ezek nem öncélú munkák, hanem gyakorlati szempontból is jelentős eredményekhez vezető kutatások.”

Köszönöm tisztelt Bírálom szakmai megjegyzéseit és kérdéseit, melyekre azok sorrendjében fogok válaszolni. [Idézem a kérdéseket:]

1a. Véleménye szerint hogyan befolyásolja a fluoros foszfánok $\{P[(CH_2)_x(CF_2)_yCF_3]_3\}$ degradációját a különböző hosszúságú szigetelő láncok beépítése?

Az előbbi általános képlettel megadott fluoros foszfánok közül a homológ sorozat $x=0$, $x=1$, $x=2$, $x=3-5$ típusok néhány képviselője ismert és izolált vegyület. Mindenképpen külön kell választanunk az $x=1$ és $x=2$ esetet, ugyanis ezek a vegyületek különleges reaktivitást mutatnak. A trisz(perfluoralkil)foszfánok ($x=0$; $y=1-3$) tagjai újabban váltak ismertté. Ezek a perfluoralkil-foszfánok a perfluortrialkil-aminokkal ellentétben erős bázis hatására perfluoralkil-anion kilépésével járó bomlást szenvednek, melyek nem enolizáló ketonok (pl. benzofenon) hatására csapdába ejthetők.²



A trisz(perfluoralkil)foszfánok egy másik hasítása $(CF_3CF_2)_3POH$ típusú savakat eredményez, melyek Pd(II) katalizált keresztkapcsolási reakciókban (pl. Suzuki-kapcsolás) is alkalmazható fluoros ligandumok.³

A két metilén-csoportot tartalmazó ($x=2$) fluoros foszfán ($y=5$) előállítását az Exxon laboratóriumában két módszerrel is sikeresen teljesítettem, előbb a prekursor (perfluorhexil)etil-jodidból készített Grignard-reagens és PCl_3 reakciójával, majd PH_3 és $CH_2=CHC_6F_{13}$ gyökinitiator jelenlétében kiváltott reakciójával (23% termelés).

Az utóbbi reakció hozamát Gladysz és munkatársai később feljavították, mégpedig az optimális hőmérséklet- gyökinitiator megválasztásával. Ráadásul ugyanők az előbbi reakció hatókörét kiterjesztették 3, 4, és 5 (CH_2) szigetelő csoportot tartalmazó szimmetrikus trisz(perfluoralkilalkil)foszfánok előállítására.⁴

Mások alternatív úton állítottak elő rövidebb fluoros trialkil-foszfánokat (Hope, E. G., Stuart, A.; *Id. MELLÉKLET, Handbook, p. 247.*). Vlád és Horváth, ill. Gladysz és munkatársai a fent bemutatott szintézisekben a PH_3 reagens kiküszöbölésére dolgoztak ki hatékony eljárásokat (*Id. MELLÉKLET*).

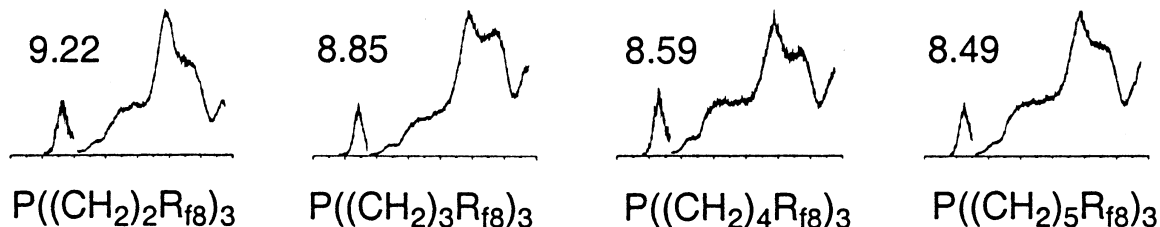
² Welz-Biermann, U.; Ignatyev, N.; Weiden, M.; Schmidt, M.; Heider, U.; Miller, A.; Willner, H.; Sartori, P. (Merck Patent GmbH, Germany) [PROCESS FOR THE PREPARATION OF PERFLUOROALKYLPHOSPHINES AND THE USE OF THEREOF AS PERFLUOROALKYLATING REAGENTS](#), US 2007/0191637 A1 (Aug. 1, 2007).

³ Hoge, B.; Bader, A. J.; Kurscheid, B.; Ignatyev, N.; Aust, E. F. [BIS\(PERFLUOROALKYL\)PHOSPHINOUS ACIDS AND DERIVATIVES AND USE THEREOF](#), WO 2010/009818 A1 (28.01.2010)

⁴ Alvey, L. J.; Rutherford, D.; Juliette, J. J. J.; Gladysz, J. A. [ADDITION OF \$PH_3\$ TO MONOSUBSTITUTED ALKENES OF THE FORMULA \$H_2C=CH\(CH_2\)_x\(CF_2\)_yCF_3\$: CONVENIENT, MULTIGRAM SYNTHESIS OF A FAMILY OF PARTIALLY FLUORINATED TRIALKYLPHOSPHINES WITH MODULATED ELECTRONIC PROPERTIES AND FLUOROUS PHASE AFFINITIES](#), *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6302-6308.
(Nyomokban megfigyelhető degradáció: $R_3P \rightarrow R_3P=O$)

A 2, 3, 4 és 5 (CH₂) csoportot tartalmazó fluoros foszfánok Vaska-féle karbonil-iridium komplexei IR spektrumaiban a szigetelő csoportok számának növekedésével monoton csökken a karbonil-csoportok abszorpciós maximuma (cm⁻¹).⁵

Azonos tendenciát mutatnak a homológ foszfánok fotoelektron spektrumában tapasztalható vertikális ionizációs potenciál értékei is (eV).⁶



A kezdeti aktivitás után a fenti általános képletű fluoros foszfánok hidroformilezési reakciókban történő vizsgálatai alábbhagytak, elsősorban az ilyen foszfán ligandumok jelenlétében lejátszódó Rh-katalizált reakciók trifenilfoszfán ligandummal szemben tapasztalt lassúsága miatt.

Különös élményem volt, hogy az Exxon cég belső munkabiztonsági szakértőitől (Annandale, N. J.) hamarabb kaptunk engedélyt az erősen mérgező PH₃ gáz beszerzésére, mint az előbbi gáz feleslegének elnyeletésére szolgáló 33%-os formaldehid oldat alkalmazására, ui. az utóbbi reagens „cancer suspected agent” minősítésű.

Visszatérve Bírálom által felvetett kérdésben az x=1; y=0 esetre, örömmel jelentem, hogy egy egészen friss tanulmányban szerepel a (CF₃CH₂)₃P foszfán, mint egy rendkívül nagy adatbázisra alapozott egyfogú foszfánok kémiai reaktivitását prognosztizáló modell része. Válaszom digitális változatában hiperhivatkozásként csatolom ezt a számomra rendkívül érdekes tanulmányt, mely az előbbi típusú ligandumok által előidézhető finomhangolás, szelektivitás és reaktivitás hasznos eszköze ([CTRL+kattintás](#)).⁷

1b. Megvizsgálták-e milyen korreláció áll fenn a metilén-csoportok száma és a katalitikus rendszer paraméterei között (aktivitás, regioselektivitás)? Mindezt azért kérdezem, mert a ligandum elektronikus paramétereinek változása a katalitikus ciklus átmeneti állapotainak és köztitermékeinek stabilitását és aktivitását is befolyásolja.

Erre a kérdésre Bírálómnak rövid választ tudok adni: nem. Sem Horváth István Tamás és munkatársai, sem mások nem végeztek szisztematikus mechanizmus vizsgálatokat 2011. február 10.-ig hidroformilezési, illetve katalitikus hidrogénezési reakciókban a fent említett fluoros foszfánok homológ sorozatával.

⁵ Alvey, L.; Meier, R.; Soós, T.; Bernatis, P.; Gladysz, J. A. SYNTHESIS OF CARBONYLIRIDIUM COMPLEXES OF UNSYMMETRICALLY SUBSTITUTED FLUOROUS TRIALKYLPHOSPHANES: PRECISION TUNING OF ELECTRONIC PROPERTIES, INCLUDING INSULATION OF THE PERFLUOROALKYL GROUPS, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1975-1983.

⁶ Jiao, H.; Stang, S. L.; Soós, T.; Meier, R.; Kowski, K.; Rademacher, P.; Jafapour, L.; Hamard, J.-B.; Nolan, S. P.; Gladysz, J.A. HOW TO INSULATE A REACTIVE SITE FROM A PERFLUOROALKYL GROUP: PHOTOELECTRON SPECTROSCOPY, CALORIMETRIC, AND COMPUTATIONAL STUDIES OF LONG RANGE ELECTRONIC EFFECTS IN FLUOROUS PHOSPHINES P((CH₂)_n(CF₂)₇CF₃), *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1516-1523.

⁷ Jover, J.; Fey, N.; Harvey, J. N.; Lloyd-Jones, G. C.; Orpen, A. G.; Owen-Smith, G. J. J.; Murray, P.; Hose, D. R. J.; Osborne, R.; Purdie, M. EXPANSION OF THE LIGAND KNOWLEDGE BASE FOR MONODENTATE P-DONOR LIGANDS (LKB-P), *Organometallics* **2010**, *29*, 6245–6258. DOI: 10.1021/om100648v

Ennek ellenére nagy örömmre szolgál megosztani tisztelt Bírálómmal válaszem digitális változatában egy elegáns tanulmányt, melyet a St. Andrews egyetemen [végzett Clare E. Mathison Prof. D. J. Cole-Hamilton irányításával](#).⁽⁸⁾ Megjegyzem, hogy ezen doktori értekezés egy fluoros triarilfoszfán $[P(C_6H_4C_6F_3)_3]$ -ródium alapú hidroformilező rendszer szakaszos és folyamatos üzemmódú vizsgálatához kapcsolódik, a katalitikus ciklusban számos intermediert azonosítottak nagynyomású IR és NMR spektroszkópiai vizsgálatok segítségével.

2. Az egyfázisú katalízis és kétfázisú katalizátor elválasztás, az úgynevezett termomorf koncepció úttörő jellegű felismerés és elvezethet a zöldebb eljárások kialakításához. A jelölt számos példán hangsúlyozza a fluoros oldószerek szerepét az elválasztásban. A katalitikus reakciókban azonban a hidrogén, oxigén, vagy szénmonoxid koncentrációjának növelésén keresztül változtathatjuk meg a katalitikus ciklus egyes lépéseinek sebességét, s így a reakció szelektivitását. Hogyan befolyásolja a fluoros oldószer az említett lépéseket?

Tisztelt Bírálóm kérdésére nem könnyű válaszolni és, ennek több oka is van. Az egyik, először definiálni kell a referencia reakciót. Egy fluoros foszfán természetéből eredően gyakorlatilag nem oldódik szerves (pl. szénhidrogén típusú) oldószerekben. Talán $C_6H_5CF_3$ (benzotrifluorid) lenne a jó oldószer egy összehasonlító kísérletsorozat kivitelezéséhez. Mindazonáltal azt gondolom, hogy a fluoros fázisban végzett reakciók leginkább a gáz fázisban végzett reakciókhoz hasonlíthatóak, ahol gyakorlatilag nincsen akadálya a reagens gázok katalizátorhoz jutásának. Ha Bírálóm arra gondol, hogy az egyes fluoros oldószerekben lesz-e különbség a reakció mechanizmusában, akkor azt válaszolom, nem. Ezt azzal indokolom, hogy a perfluoralkánok, bár igen sok van belőlük, mégis csak egy nagyon keskeny intervallumot fednek le a polaritás skálán. Talán a legfontosabb tényező az, hogy az előbbi gázok gyakorlatilag akadálytalanul mozoghatnak ebben a közegben.

Válaszomat kérem, tekintse egy preparatív kémikus naiv elképzelésének, amelyet a „[Chemistry in Alternative Reaction Media](#)” című könyv olvasása során alakítottam ki magamban.⁸ Ahhoz, hogy biztosan helyes választ adhassak, több kísérletet kellene megterveznem és elvégezniem.

3. Megállapítja, hogy a foszfán kiválasztása az elektronikus tulajdonságok szemiempirikus számítása alapján történt. Feltételezésem alapján a szigetelő metilén csoport(ok) beépítése a foszfán P-C kötésének degradációját is gátolja, viszont C,H-sav kialakulását eredményezi a beépített etilén csoport. Milyen hatással van a disszociábilis jelleg kialakulása a vegyületek (foszfán, perfluoroalkil-propilamin, fluoros éter) stabilitására?

Tisztelt Bírálóm kérdése egy komplex problémára irányul. A fluor szubsztitúció hatását ritkán lehet pontosan előre jelezni. Mint preparatív kémikus, Bírálóm kérdésére a tények figyelembe vételével kívánok válaszolni. Általában érvényes az a kijelentés, hogy a hidrogén fluorra történő cseréje szerves vegyületek esetén megnöveli a C-C kötésenergiát, azaz a fluort viselő szénatom „erősebben” kötődik szomszédos szénatomjához. Ezzel ellentétben a fluort viselő vegyület reakciókészsége is megváltozhat, akár inert, vagy akár nagyon reaktív lesz. Ahogy a fluorkémia mesterei mondani szokták, felejtse el amit a szénhidrogén (alapú) kémiában tapasztaltál, lehet, hogy az ellenkezője fog bekövetkezni („think negative”).

Bírálóm által megfogalmazott feltételezés minden tekintetben igazolást nyert, így egy „**fluoros lófark**” és a „**szigetelőként**” alkalmazott $(CH_2)_xCF_2$ csatlakozási pont a molekulában kitűntetett reaktivitását. Ennek következménye az, hogy erős bázis hatására a fent nevezett vegyületek hidrogén fluorid eliminációt szenvedhetnek.⁹

⁸ Adams, D.; Dyson, P.; Tavener, S. [CHEMISTRY IN ALTERNATIVE REACTION MEDIA](#), Wiley & Sons, Ltd 2004; pp. 57-71.

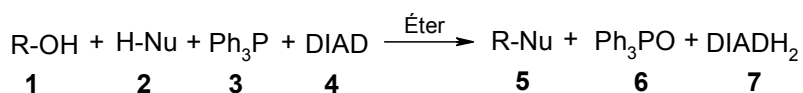
⁹ Smart, B. E. FLUORINE SUBSTITUENT EFFECTS (ON BIOACTIVITY). [J. Fluorine Chem. 2001, 109, 3-11.](#)

4. A hibajegyzék 5. oldal 1. bekezdésében (a dolgozat 8.1. fejezet kiegészítése) olvashatjuk: „általában elfogadott az a vélemény, hogy a perfluorozott szerkezeti részek erős elektronszívó hatására meglehetősen inertté válnak a perfluorozott láncban elhelyezkedő éter és amin funkciós csoportok.” Hogyan kell értelmezni az inertté válást az említett két vegületcsoportnál?

Ezt a megfogalmazást úgy kell érteni, hogy a nevezett perfluorozott aminok és éterek úgy viselkednek, mintha az oxigén és nitrogén atomjukon nem volna kötésben részt nem vevő elektronpár. A trisz(perfluoralkil)aminok kísérletileg meghatározott molekulaszervezete sík alkatú molekulák jelenlétét igazolják. Az inertté válás kifejezés tulajdonképpen e molekulák fluorozás hatására történő Lewis-bázicitásának elvesztésére utalnak.

5. Megállapította, hogy a fluoros ketálok diagonális és nem diagonális változatai a statisztikai alapján levezetett arányokkal összhangban képződtek. A fluoros ketál-keveréket a társtermékektől fluoros extrakcióval választotta el. A ketálképzés során milyen társtermékek képződésével kell számolni?

A reakcióegyenlet az értekezés 42. oldalán található: melléktermékként a $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ trifenilfoszfánoxid és hidrazodikarbonsav-diizopropil-észter szerepel.¹⁰



B_1. ábra. Fluoros és lipofil Mitsunobu reakció termékek ideális elkülönítése

8. Végezetül megköszönöm Bírálnak, hogy a Doktori értekezést alaposan áttanulmányozta, és tudományos tevékenységemről rendkívül elismerő véleményt alakított ki.

Budapest, 2011. február 18.

Rábai József, Ph. D.

¹⁰ Rábai, J., Bálint, A.-M., Szíjjártó, C., Szabó, D. MIXTURE SYNTHESIS OF FLUOROUS KETALS: MITSUNOBU REACTION OF HOMOLOGOUS 3-PERFLUOROALKYL-PROPANOLS WITH HEXAFLUOROACETONE SESQUIHYDRATE AND COLLECTIVE DETERMINATION OF FLUOROPHILICITY VALUES. [QSAR and Combinatorial Science 2006, 25, 761-765.](#)