



TERMÉSZETTUDOMÁNYI KUTATÓKÖZPONT
ANYAG- ÉS KÖRNYEZETKÉMIAI INTÉZET
ZÖLD KÉMIA KUTATÓCSOPORT
TUBA RÓBERT
H-1117 BUDAPEST, MAGYAR TUDÓSOK KRT. 2.

LEVÉLCÍM: H-1519 BUDAPEST, PF. 286.
TELEFON: +36 1 382 6855
E-MAIL: tuba.robert@ttk.hu
www.ttk.hu
<https://www.fb.com/metathesis.hu/>

2024-01-27

Tisztelt Csámpai Professor Úr!

Szeretném megköszönni, hogy elvállalta az MTA Doktori Értekezésem bírálatát. Külön köszönöm az észrevételeit, építő jellegű megjegyzéseit.

Az alábbiakban foglalom össze válaszaimat a kérdéseire, észrevételeire:

A bírálóban a dolgozat olvasása közben a következő megjegyzések és kérdések fogalmazódtak meg.

- 1. A szövegben elírások elvéve fordulnak elő, a szakmai nyelvezet többnyire helytálló, de néhol nem kellően szabatos, amire a következő jellemző példákat említem. A 3.2 alfejezet első bekezdésében a Szerzőnek a karbének elektronszerkezetére vonatkozó leírásánál pontosan illusztrálni kellett volna a szinglet és tripllett állapotokat egyszerűsített MO ábrákkal. A 14. oldal 5. és 6. sorában olvasható, hogy a „foszfinligandumokhoz képest az NHC-karbének koordinációja az átmenetifémekhez lényegesen erősebb.” Ez a meghatározás szigorú értelemben csak a pozitív töltéssel rendelkező átmenetifémekre igaz. Szintén ezen az oldalon szerepel, miszerint a nitogénatom erős π -elektron donorként „növeli a karbén szénatom üres LUMO pályájának energiáját”. Helyesebb lett volna azt írni, hogy a nitrogénatom betöltött és a szinglet karbén betöltetlen p pályájának a kombinációjával egy π , és immár egy magasabb energiájú, LUMO-nak tekinthető π^* pálya alakul ki, így ez az átfedés növeli a szén felé irányuló elektron-delokalizációt, és egyben a szénen koncentrálódó HOMO energiáját. Ide kíváncszik, hogy a rövidítések utolsó betűjének jelentése miatt a HOMO és LUMO után a „pálya” megjelölés használata elhagyható. A 23. oldalon ΔH és ΔS entalpia-, ill. entrópiaként szerepelnek, holott ezek változásáról van szó, amivel Szerző is nyilván tisztában van, ezért kicsit bosszantó ezzel a pontatlansággal találkozni egy ilyen tartalmas és színvonalas dolgozatban.*

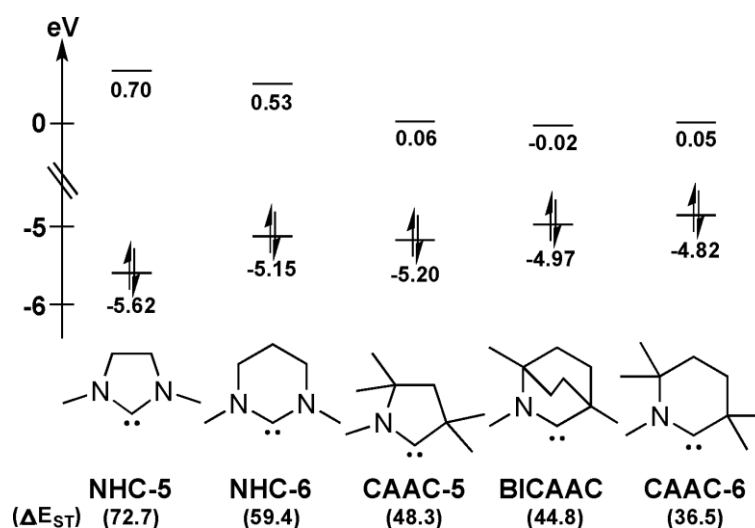
Nagyon köszönöm az észrevételeket és a pontosításokat. A dolgozatban sajnos már nincs lehetőség az észrevételek korrekciójára, az elkövetkezendőkben jobban fogok figyelni a pontosabb fogalmazásra, szóhasználatra.

2. A 3. ábrán az antivirális BILN 2061 ZW molekulában hiányzik az RCM reakcióban képződő kettőskötés *cisz*, valamint a ciklopropil gyűrű *transz* konfigurációjának az ábrázolása. Ugyanebben a szerkezetben a pirrolidingyűrű helytelenül *cisz* relatív konfigurációval van megjelenítve, emellett hiányzik a tiazol gyűrűből a kénatom.

Köszönöm az észrevételt, a továbbiakban a javított szerkezetet fogom használni.

3. A 7. ábrán az NHC esetében miért a LUMO+1 energia, míg a többi karbén esetében a LUMO energia van feltüntetve?

Disszertációmban a 7. ábrán a különböző karbén ligandumok elektronikus tulajdonságainak (nukleofilicitásának) változását kívántam szemléltetni az irodalomból vett HOMO és LUMO pályák energiájának összehasonlításával. Az idézett cikk (Bertrand et al. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5190.) nem tesz említést arról, hogy az NHC ligandum esetében miért a LUMO+1 energiát tüntetik fel az ábrán, így csak feltételezni tudom, hogy ennél a ligandumnál a LUMO+1 pálya jellege (alakja) felel meg a karbén sorozatban szereplő LUMO pályák jellegével. Bertrand egy korábbi munkájában (*J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9255.) hasonló trendet szemléltet az NHC-CAAC-BICAAC sorozatra, és ott kivétel nélkül minden karbénra a LUMO pálya energiája szerepel.



4. Úgy gondolom, hogy a 16. oldal első bekezdésében szereplő, a szubsztituensek variabilitására vonatkozó megállapításnak a (CAAC-5) karbének mellett a hattagú (CAAC-6) karbénokra is vonatkoznia kell. Mi erről a Jelölt véleménye?

Igen, valóban. Mivel a CAAC-6 karbének szintézise hasonló módon történik, mint a CAAC-5 – csak az alkilező komponens más – így a katalitikus centrum környezetében lévő csoportok variabilitása hasonló. Fontos megfigyelés volt ugyanakkor (a BICAAC-6 karbének esetében), hogy a nagyobb térigényű csoportok a hattagú gyűrűs rendszerek esetében, a komplexek szintézise során a ruténiumhoz történő koordinációra nagyobb hatással lehetnek.

5. A kvantitatív ^{13}C -NMR mennyire tekinthető pontosnak, és a méréseket milyen paraméterekkel végezték el? Itt elsősorban a relaxációs időre és az adott jel/zaj arányok mellett a jelintenzitások pontos meghatározására gondolok.

A kísérleti eredményeket bemutató cikk (*Polym. Chem.* **2013**, *4*, 3959.) ESI dokumentában az NMR vizsgálat részletei az alábbiak szerint lett bemutatva:

„NMR experiments were performed at 25 °C. All NMR samples were stabilized at 25 °C for 5 min before data collection. All the screw capped, gas tight NMR tubes were flame dried and evacuated in vacuo in advance. The ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance II 400 spectrometer in Toluene- d_8 and referenced to residual internal toluene ($\delta = 2.09$ ppm ^1H and 20.4 ppm ^{13}C). **The quantitative ^{13}C NMR spectra for cis/trans bond ratio determination were recorded with inverse gated decoupling at 10 s relaxation delay.**”

A jel/zaj arányok – bár számszerűsítve nem voltak – kifejezetten jónak voltak mondhatóak, így a jelek integrálásával kellő pontossággal megtudtuk határozni az adott kémiai eltolódáshoz tartozó területeket és azok arányát. Az említett kézirat ESI dokumentuma - amelyben az említett kvantitatív ^{13}C NMR spektrumok megtalálhatók - az alábbi linken érhető el:

<https://www.rsc.org/suppdata/py/c3/c3py00584d/c3py00584d.pdf>

6. A gyűrűfeszültség, mint termodinamikai hajtóerő, jelentős szerepet játszik a cikloalkének gyűrűnyílással járó metatéziseinek bármelyikében. Ezt elméleti számításokkal határozták meg. Mivel DFT módszerrel teljes energiát, vagy szabadentalpiát kaphatunk, a gyűrűfeszültségre eső hozzájárulást hogyan határozták meg?

Az elméleti módszerrel elektronikus energiákat számoltam toluol oldószerben majd az alábbi egyenletnek megfelelően a gyűrűnyitó reakció során alkalmazott cikloolefin és etilén energiáinak összegéből kivontam a diolefin termékre számolt energiát. Az így kapott energia különbség, a gyűrűfeszültségből adódó, felszabadult energia (*ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2016**, *4*, 6090.). Az alábbiakban található a számolás leírása, amely az ESI-ből származik:

 Example for cyclopentene ΔE (kcal/mol) calculation:



Energy (Hartree):

A: -195.333677; B: -78.588104; C: -273.930443

$$\Delta E = E_c - (E_a + E_b)$$

$$\Delta E \text{ (Hartree)} = -273.930443 - (-195.333677 - 78.588104) = -0.008662 \text{ Hartree}$$

$$1 \text{ Hartree} = 627.5 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta E \text{ (kcal/mol)} = -0.008662 * 627.5 = \underline{\underline{-5.44 \text{ kcal/mol}}}$$

A teljes ESI az alábbi linken érhető el (Az elméleti számolásra vonatkozó rész a harmadik oldalon kezdődik):

https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acssuschemeng.6b01496/suppl_file/sc6b01496_si_001.pdf

7. A 2. táblázat némileg eltérő gyűrűfeszültség adatainál hangsúlyozni kellett volna, hogy ezek két forrásból (54. és 55. irodalmi referencia) származnak. Itt kell megemlítenem, hogy szükségtelen az energetikai adatokat két közismert mértékegységben megadni, elég lett volna csak az egyik következetes használata.

Köszönöm az észrevételt! Igen valóban szükségtelen mindkét mértékegységrendszer használata. Ugyanakkor általános tapasztalatom, hogy noha a modern mértékegység rendszer szerint a kJ/mol-t kellene alkalmazni, a gyakorlatban még sokan a kcal/mol egységet használják. A könnyebb értelmezhetőség miatt került be mindkét adat a táblázatba.

8. A 10. ábra alatti bekezdésben a ciklohexénre közölt közel nulla gyűrűfeszültség ellentmond a 2. táblázatban ugyanerre a cikloalkénre megadott bármely adatnak. Kérem, hogy kommentálja ezt az eltérést.

A 2. táblázat tartalmazza a pontos értékeket. Az 1.12 és 1.27 kcal/mol értékek helyett gyakran használjuk a közel nulla kifejezést, amely valóban nem a legpontosabb megfogalmazás. A közel nulla értékkel arra utalunk, hogy normál körülmények között a ciklohexén gyűrűt gyűrűnyitó metatézissel gyakorlatilag nem lehet felnyitni.

9. Szintén ugyanebben a bekezdésben a "negatív és közepesen nagy ΔS " helyett "az entalpiának a közepes mértékű csökkenése" egy szabatosabb, a doktori műhöz jobban illő megfogalmazás lett volna. A ΔH , ΔS és a hőmérséklet ismeretében kívánatos lett volna a szabadentalpia változások értékét is megadni.

Köszönöm az észrevételt, a későbbiek figyelni fogok a megfelelő szöveggörnyezet használatára és a plusz információk megadására.

10. A cikloalkének polimerizációjának nem csak a 10. ábrán bemutatott kezdeti, gyűrűnyitó lépését, hanem a lánc további növelését és a lánczáró lépést az etil-vinil éter szerepével együtt kellett volna feltüntetni.

A 10. ábra célja elsősorban a gyűrűnyitás során képződő specieszek egyensúlyi reakciólépéseinek a bemutatása volt. A lánczáró (egyben a katalizátor dezaktiváló) lépés valóban az etil-vinil éterrel történő reakció. Az észrevétel teljesen jogos, bár igaz, hogy ezt az irodalomban nem mindig szoktuk feltüntetni.

11. Hogyan értelmezhető, hogy a ciklopenténből 0,22 mol%-nál nagyobb G2 katalizátor koncentráció alkalmazása mellett hasonló monomer konverziókat mértek egy meglehetősen szűk tartományban (82,2-83,7 %)?

Egyensúlyi gyűrűnyitó metatézis polimerizáció (ROMP) esetében a monomer konverzió (az egyensúlyi elegy összetétele – polimer/monomer arány) csak és kizárólagosan a reakcióhőmérséklettől és a kezdeti monomer koncentrációtól függ. A nagyobb katalizátor töltet, vagy aktívabb katalizátor alkalmazása az egyensúly gyorsabb elérésére van hatással, a monomer egyensúlyi koncentrációjára (konverziójára) nem.

12. A diszperzitást növelő keresztmetatézis visszaszorítására lát-e valami elvi lehetőséget pl. a katalizátorok racionális finomhangolásával?

Léteznek élőpolimerizációs olefin metatézis katalizátorok, amelyekkel igen alacsony diszperzitás értékeket is el lehet érni. Általánosságban elmondható, hogy a reakcióhőmérséklet csökkenésével nemcsak a polimer móltömege növelhető, hanem alacsonyabb diszperzitás értékeket is kapunk. Ez az úgynevezett poszt-metatézis reakciók visszaszorulásával magyarázható. A magasabb diszperzitás ugyanakkor nem csak a poszt-metatézis reakcióknak lehet a következménye, hanem a katalizátorok lassú iniciációs sebességének is. Általános az a nézet, hogy a G2 katalizátor esetében például a ROMP reakciók korai fázisában a katalizátor prekursor mindösszesen közel 5%-a vesz részt. A maradék 95% később, folyamatosan lép be a reakcióba. Ennek köszönhetően a polimerizációs reakciók iniciációja időben eltérhet, amelynek eredménye a különböző hosszúságú polimerek képződése, és így az ebből fakadó magasabb diszperzitás érték.

13. A 27. ábrán szereplő η^3 -allil komplexek jobboldali határszerkezete nem helytálló, ugyanis azt sugallja, hogy egy szimmetrikus (plusz egy H atomot tartalmazó) allil anion klasszikus módon koordinálódik egy Ru(III)-centrumhoz. A helyes ábrázolás szerint egy szigma kötést kellett volna feltüntetni az egyik terminális allil szénatom és a Ru centrum között.

Köszönöm az észrevételt, igen szerencsésebb lett volna az eredeti közleményben található szerkezet ábrázolása:

Novel η^3 -Vinylcarbene Complexes Derived from Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts

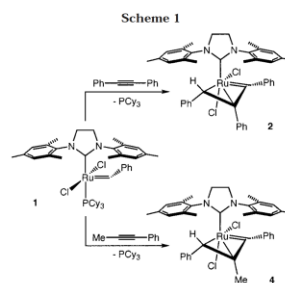
Tina M. Trnka, Michael W. Day, and Robert H. Grubbs*

Arnold and Mabel Beckman Laboratory of Chemical Synthesis, Division of Chemistry and Chemical Engineering, California Institute of Technology, Pasadena, California 91125

Received April 17, 2001

Summary: Electron-rich, disubstituted alkynes react with $(\text{H}_2\text{IMes})(\text{PCy}_3)(\text{Cl})_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (**1**, H_2IMes = 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene) to form phosphine-free η^3 -vinylcarbene complexes. An X-ray diffraction study on $(\text{H}_2\text{IMes})(\text{Cl})_2\text{Ru}\eta^3\text{-}(\text{CHPh})(\text{CPh})(\text{CPh})$ (**2**) confirms the unusual structure. These complexes are relevant to the mechanisms of olefin metathesis and alkyne polymerization.

The development of well-defined ruthenium catalysts for the olefin metathesis reaction has been accompanied by increasing interest in the mechanism of this process.¹ For example, the popular $\text{L}_2\text{X}_2\text{Ru}=\text{CHR}$ catalyst family has been studied with a variety of techniques, including kinetic measurements,² decomposition studies,³ computational modeling,⁴ mass spectrometry,⁵ thermochemistry,⁶ and structure–reactivity studies.⁷ We are currently interested in metal–olefin adducts because the stereoselectivity of the olefin metathesis reaction is determined by the orientation of olefin binding and



14. A 28 ábrán a **41** komplexben nincs η^3 koordinációjú allil ligandum. A **40** wolfrám karbenoid 18 elektronos komplex, a **41** szintén karbenoid, de 16 elektronos, koordinatívén telítetlen W centrummal. A **38**-ból kilépett 4-metilpiridin nem kapcsolódhat a **41** komplexhez? Nincs erre utaló spektrális adat?

Erre vonatkozó adat nem található az idetartozó referenciában (Mayr, A.; Asaro, M. F.; Van Engen, D. *Advances in Metal Carbene Chemistry*; Schubert, U., Ed.; Kluwer Academic: Dordrecht, The Netherlands, **1989**. pp. 167). Ugyanakkor a szerzők a komplex dinamikus viselkedését VT NMR-el igazolták. Noha, nem esik szó a kilépett metil piridin viszont koordinációjáról, elképzelhetőnek tartom, hogy ez megtörténhet abban az esetben, ha nem izolált komplexet, hanem a reakcióelegyet vizsgáljuk.

15. Véleménye szerint a 2-izopropoxibenzilidén ligandumban a karbén részlethez képest para helyzetben elhelyezett erősen elektronküldő vagy elektronszívó csoportok, mint pl. a dimetilamino- vagy nitrocsoport, milyen irányban változtatnák meg általában a Hoveyda típusú Ru-komplexek aktivitását? Van-e erre valami irodalmi adat vagy saját tapasztalat? A 8. ábrán szereplő **1** meta-nitroszármazék pl. a BG katalizátorral összehasonlítva milyen aktivitással jellemezhető?

Általánosan elmondható, hogy ha elektronszívó csoport található az izopropoxi csoportot is tartalmazó benzilidén karbénen akkor a katalizátor iniciációja sokkal gyorsabb (az izopropoxi csoport gyorsabban disszociál). Az említett (**1**) katalizátor kereskedelmi neve UltraNitroCat, amely többek között a gyors iniciációra is utal. A **BG1** és **1** aktivitását nem hasonlítottuk össze, viszont a **77** (a CAAC ligandumon p-NMe₂ csoportot tartalmazó komplexe) és **1** aktivitását igen, ebben az esetben, ahogy az várható volt, az **1**-re sokkal gyorsabb iniciációt tapasztaltunk.

16. A metanolban bomlékonynak bizonyuló **104** ammóniumsóval sikerült-e valamilyen sikeres metatézis reakciót végrehajtani? Ennek a komplexnek a katalitikus aktivitásából érdekes következtetéseket lehetne levonni, ugyanis a kationos egységnek valamilyen mértékben elvileg csökkentenie kell az N-arilkarbén ligandum donorerősségét. Kérdem, hogy ez a tendencia nyomon követhető-e a **99** és **104** komplexek röntgenszerkezetében mért Ru-C kötéshosszak összehasonlításában. Ha igen, akkor véleménye szerint ez összefüggésbe hozható-e a **104** vegyület metanolos közegben mutatott bomlékonyságával? Acetonos oldatban ez a komplex mennyi ideig mutat stabilitást?

Gyűrűzáró metatézis (RCM) reakciót vizsgáltunk metanolban 75 °C-on, nem tapasztaltunk termék képződést. A katalizátor bomlása volt tapasztalható. Általánosságban elmondható, hogy az olefin metatézis katalizátorok stabilitása protikus közegben alacsonyabb már szobahőmérsékleten is, a katalizátorok gyorsabb bomlása tapasztalható. A magasabb hőmérsékleten végzett reakcióban feltehetőleg ez a bomlási folyamat felgyorsul. Ebben az esetben nem vizsgáltuk a karbén

donorerősségét ugyanakkor a **77** és **78** CAAC-Ru katalizátorokkal (39. ábra, 59. oldal) végeztünk hasonló vizsgálatokat acetonban és azt tapasztaltuk, hogy a kvaternerizáció nincs szignifikáns hatással az RCM reakcióra. A Ru-C (BICAAC-karbén) kötéstávolságokat illetően az említett komplexek esetében nem tapasztalható szignifikáns különbség. A **99** komplex esetében ez az egyik izomernél 1.941, míg a másikonál 1.927 Å míg a **104** komplex esetében 1.946 Å. Ezek az adatok a mérési hibahatáron belülre esnek. Általánosan elmondható, hogy a kvaternerezett komplex (**104**) kisebb stabilitást mutat metanol oldatban már szobahőmérsékleten is, acetonban a stabilitásukat nem vizsgáltuk.

*17. Milyen okokra vezethető vissza, hogy a **104** monokationnal ellentétben a kétszeresen alkilezett **105** dikationos komplex izolálását nem sikerült megvalósítani. Történtek-e kísérletek monoalkilezett, csak egy kvaterner ammónium csoportot tartalmazó analóg előállítására és izolálására?*

Tekintettel arra, hogy a **104** komplex esetében gyors bomlás volt tapasztalható 75 °C-on metanolban, a kvaternerezett komplexek vizsgálatát ezt követően már nem folytattuk tovább olyan részletességgel, mint ahogy tettük ezt a katalitikusan aktív komplexek esetében. A **105** komplex képződését NMR vizsgálatok valószínűsítik. Ugyanakkor az előzetes izolálási kísérletek nem vezettek sikerre. A **105** komplex monokationos származékát nem próbáltuk meg előállítani. Említésre méltó tény ugyanakkor, hogy a nem ionizált bis-BICAAC származékok, **100** és **103** komplexek kevésbé voltak stabilak a mono-BICAAC származékokhoz képest, így azt feltételezzük, hogy a dikationos származék valószínűleg még kisebb stabilitást mutatnak és viszonylag gyorsan elbomlanak. Talán ennek is köszönhető, hogy normál laboratóriumi körülmények között nem sikerült a **105**-es komplexet izolálni.

*18. Az egykristály röntgendiffrakcióval megállapított rotamer szerkezetek arra engednek következtetni, hogy a **99**, **101** és **104** komplexekben az N-arilcsoport és a térben közel elhelyezkedő 2-izopropoxifenilmetilidén egység karbén szénatomja között merőleges elrendezés szerint kialakulhat egy ún. "T"-típusú π - π kölcsönhatás, míg a **103** komplexben a három párhuzamos arilcsoport között szendvics típusú π - π kölcsönhatás létrejötte feltételezhető. Véleménye szerint ezeknek a kölcsönhatásoknak a szisztematikus módosítása, melyet további szubsztituensek különböző pozíciókba történő bevezetésével lehet elérni, nyújthat-e reális lehetőséget újabb finomhangolt, még hatékonyabb katalizátorok kifejlesztésére?*

A 2-izopropoxifenilmetilidén egységnek szerepe csak a prekatalizátor aktív speciesszé történő alakulásában van. Ez a csoport a katalitikus ciklus első köre után már elhagyja a ruténium koordinációs övezetét, így a katalizátor ciklus számára (TON) nincs hatással, mindösszesen csak az iniciáció sebességére. Ettől függetlenül igen, az iniciációs lépés során lehet lehetősége abban a π - π kölcsönhatásoknak, hogy a prekatalizátor milyen gyorsan lép be a katalitikus ciklusba. A mi kutatásaink elsősorban a katalitikus ciklusszám növelésére irányulnak, amelyet elsősorban az aktív (gyakorlatilag már 2-izopropoxifenilmetilidén egység mentes) speciesszek

élettartamának a növelésével tudunk elérni. Ezt a CAAC és BICAAC karbén ligandumok sztérikus és elektronikus tulajdonságainak finomhangolásával lehet megvalósítani.

*19. Milyen elektron- és térszerkezeti tényezőkkel indokolható a **99** BICAAC-Ru komplex ISOMET reakciók kiváltásában mutatott kimagasló aktivitása. Ebben szerepet játszik az erős donor karbén ligandum fokozott "transz" hatása?*

Feltehetőleg igen. A **99** katalizátor nagy előnye az, hogy az etenolízis reakciók során kiemelkedő katalitikus ciklus szám elérésére képes magasabb (kettőskötés izomerizáló) reakcióhőmérsékleten (75 °C-on). Ezen a hőmérsékleten az eddig ismert katalizátorok hamar elbomlanak. A karbén szerepe ebben az esetben feltételezéseink szerint többek között az érzékeny Ru=CH₂ intermedier stabilitásának a növelésében van. A térszerkezettel kapcsolatban igazoltuk, hogy a nitrogénhez kapcsolódó aromás gyűrű metahelyzetű csoportjainak sztérikus tulajdonságai nagy hatással vannak a katalizátor aktivitására (ⁱPr < Et < Me). Az ⁱPr szubsztituált származékok, gyakorlatilag inaktívak, míg a Me származékok kiemelkedő aktivitást mutatnak. Az Et származékok aktivitása alacsonyabb, mint a Me származékoké. Továbbá az is bebizonyosodott, hogy a para NMe₂ csoporttal szubsztituált származékok nagyobb aktivitást mutatnak, mint a para Me származékok. Ez szintén egy kedvezőbb elektronikus tulajdonságra utal.

Ezúton szeretném megköszönni a Professzor Úr építő jellegű észrevételeit és a támogatását.

Üdvözlettel,

Tuba Róbert

Dr. Tuba Róbert