



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/>

**2023-11-22**

Tisztelt Keglevich 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:

*„Érdeklődéssel vettem kezembe Tuba Dr. DSc címém benyújtott disszertációját, hiszen a 'metatetikus' reakciók mindenképpen egy kiemelten fontos területet képviselnek. Nagyjából képbem vagyok Jelölt tudományos karrierjével kapcsolatban, hiszen anno Ungváry Ferenc prof. Mentorálása mellett készített PhD értekezését is bíráltam. A dolgozat nyilvánvalóan egy rövidített verzió (97 oldal), amire majd még kitérek.*

*Rögtön meg kell állapítanom, hogy az érdekes téma ellenére az értekezés némiképp furcsa felépítésű. A szokásos Bevezetés, Irodalmi rész, Kísérleti rész (eredmények). Kísérletek részletes leírása, Összefoglalás/Tézisek, Irodalomjegyzék helyett Célok, Szakirodalmi eredmények, Kísérleti-rész, Eredmények és értékelések, Összefoglalás, Irodalomjegyzék szerepel. Ráadásul a beékelte Kísérleti rész csak metodikai elemeket tartalmaz.”*

A dolgozat benyújtását megelőzően hosszasan mérlegeltem annak lehetőségét, hogy a kutatómunkám irodalmi bevezetőjét egy minden részletre kitérő, terjedelmes bevezetőben tárgyaljam, vagy egy általános bevezetést követően az adott fejezetben tömören részletezzem a témához szorosan kapcsolódó irodalmi előzményeket. A jobb áttekinthetőség és a téma célirányosabb bevezetése szempontjából a második lehetőségre esett a választásom.

*„A célok megfogalmazásából kiderül, hogy a tanulmány a katalízis és a műanyagok szintéziséhez kapcsolódik.*

*A 8 oldalas irodalmi áttekintés jól összefoglalja a szükséges háttérismereteket: a metatézis típusokat és a Grubbs-katalizátorok generációit. Viszont az 1. táblázat jelenlegi formájában nem tartom szerencsésnek. Ugyanis 'a fémkomplexek aktivitása különböző funkciócsoportokat tartalmazó vegyületekkel szemben' semmitmondó. A szerves savak alkoholok/víz, oxovegyületek, savszármazékok milyen reakcióiról van szó?”*

Valóban, a fogalmazás nem pontos. A táblázat a „Handbook of Metathesis” 2003-as kiadásának a bevezetőjében is megemlítésre kerül, amely arra próbál rávilágítani,

hogyan az adott fémekből előállított olefin metatézis katalizátorok bizonyos funkcióscsoportokkal szemben milyen reaktivitást, érzékenységet mutatnak (A bevezetőt az e-mailhez csatoltan küldöm). Általánosságban az mondható el, hogy a jelenleg ismert olefin metatézis aktivitást mutató fémkomplexek esetében, a ruténium az, amely nagyobb reaktivitást mutat az olefinekkel szemben összehasonlítva az egyéb funkcióscsoportokat tartalmazó vegyületekkel. Az esetek többségében a katalizátorok alacsony funkcióscsoport toleranciája a katalitikus aktivitás megszűnéséhez, bomlástermékek képződéséhez vezet, amelyek szerkezete számos esetben nem ismert.

*„Érdekes példa a RCM-re a hepatitis szer szintézise. Van-e más gyógyszeripari példa metatézisre?”*

Igen az olefin metatézis gyógyszeripari alkalmazása meglehetősen széles, amelyet számos szabadalom és folyóirat cikk is tárgyal. Néhány irodalmi példa a hivatkozások között található [1–3]

*„Az 5. ábra kiemelten fontos ui. bemutatja a Ru-komplexek evolúcióját. Egy triciklohexyl-foszfin ligandumot tartalmazó származék is szerepel. Vannak-e más P-ligandumot tartalmazó analógok?”*

Igen, számos más foszfortartalmú olefin metatézis katalizátor is ismert. Általánosságban elmondható, hogy ezek a rendszerek alacsonyabb olefin metatézis-aktivitást mutatnak. Néhány irodalmi példa a hivatkozások között található [4,5]

*„A karbénligandumok tárgyalásánál említhető lett volna, hogy ezek elektronszextettes specieszek. További gyűrűs aminokarbén ligandumokat mutat be a 8. ábrán. Azt írja, hogy '5 Komplexet a Bertrand csoporttal egy időben publikáltuk.<sup>46-49</sup> Azonban a jelzett közleményben nem derül ki, hogy melyik saját közleményre gondol, ill. Melyik párhuzamos G. Bertrand cikk.”*

A 5 komplex a közleményünk beküldésének időpontjában még nem volt ismert, a revízió során derült ki, hogy a “Ruthenium Complexes, Their Optically Pure Enantiomers and Uses Thereof”: R. Jazzar, G. Bertrand, F. Vermersch, V. Nicolas, M. Mauduit, J. Morvan, [PCT/IB2020/000920](https://doi.org/10.1021/acs.catal.2c00920), 2022 szabadalom ugyanabban az időben jelent meg és ott már említik. Az említett 5 komplexet a kéziratunk legelső verziójában még újnak ítéltük ezt követően módosítottuk már csak az irodalmi bevezetőben említettük meg.

A saját közleményünk:

Nagyházi, M.; Lukács, Á.; Turczel, G.; Hancsók, J.; Valyon, J.; Bényei, A.; Kéki, S.; **Tuba, R.** “Catalytic Decomposition of Long-Chain Olefins to Propylene via Isomerization-Metathesis Using Latent Bicyclic(Alkyl)(Amino)Carbene-Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *134*, e202204413.

„A felvetett kérdésből az is következik, hogy a jelen bíráló egy részletesebb Irodalmi részt is el tudott volna képzelni. Némiképp menti jelöltet, hogy saját eredmények tárgyalásánál – a 13 cikk egyenkénti, vagy összevont ismertetésével végez, bőven vannak még háttér ismeretek. Egyben, ez utóbbi megoldás problémát is jelent ui. pl. az 5.1.1. Polipenténamerek szintézise gyűrűnyitó metatézis polimerizációval fejezetben nagyon nehéz rájönni, hol a határ az irodalmi felvetés és saját eredmények között. 2,5 lap után kezd el a Jelölt többszám első személyben („vizsgáltuk”) beszélni. Így pl. nem derül ki, hogy a 2. táblázat irodalmi vagy saját adat?”

Nagyon köszönöm az észrevételt. A 2. táblázatban bemutatott cikloolefin gyűrűfeszültség értékek az 54 és 55 referenciában megtalálható irodalmi adatok. A saját eredmények bemutatása a 22 oldalon, a második bekezdésnél kezdődik. Azt megelőzően egy irodalmi áttekintés található. Igen, egy új alfejezetben bemutatni az önálló kísérleti eredményeket jobb áttekinthetőséget adott volna.

„A 3. táblázatban (és későbbiekben is) szükségtelen a konverziókat tizedes pontossággal megadni. Nagyon jó lett volna a G1, G2 és G3 katalizátorokkal kapott eredményeket egy táblázatban összefoglalni, hogy az olvasó könnyebben levonhassa a következtetéseket. Mindenesetre egyértelmű a katalizátor aktivitásának, koncentrációjának és a hőmérsékletnek a hatása az egyensúly helyzetére és a polimer molekulatömegére.”

Köszönöm az észrevételeket. Igen, a mostani gyakorlatunk már nem használ tizedes pontosságú megadást a konverziók tekintetében. Noha a katalizátorok aktivitását részletesen tárgyalja a leíró rész, egy táblázat valóban sokat könnyített volna az adatok egyszerű áttekinthetőségén.

„Az 5.1.2 alfejezet a ciklopent-3-én-1-ol ROMP-ját tárgyalja. Valójában 17 különféle ciklopentén származék közül választották ki a modellvegyületet, ami számítások alapján a legnagyobb gyűrűfeszültséggel és így reakcióképességgel rendelkezik. A ciklopentén és a ciklopent-3-én-1-ol G2 és HG2 katalizátorok jelenlétében végzett metatetikus polimerizációjának összehasonlító eredményeit Jelölt a 4. táblázatban foglalja össze. A 2. monomerrel hatékonyabb volt a metatézis polimerizáció (MP).

Figyelemre méltó, hogy a ciklopentenol ROMP-jával levezethető makromolekula másképpen, hepta-1,6-dién-4-olból is megkapható dién-metatézis polimerizációval (ADMET). A reakciót gloveboxban hajtották végre. Felvetődik a kérdés, hogy a többi, a jelölt által végzett metatézis reakciók is hasonló technikai hátteret igényel?”

Alapvetően az általam bemutatott, vizsgált reakciók oxigén és nedvesség jelenlétében is lejátszódnak. Az inert (oxigén és vízmentes) kísérleti körülményeket rutin szerűen használjuk a munkáink során. Az ADMET esetében még kevésbé fontos hisz a reakció során etilén képződik, amely egyfajta védőgázként is funkcionál. Továbbá a dolgozatban néhány példa utal is rá, hogy bizonyos reakciókat protikus körülmények között is el tudunk végezni. Az izolált komplexek döntő többsége meglehetősen stabil, levegőn kromatografálható és hosszabb ideig tárolható.

„A következőkben (5.1.3) szilioxociklopentének ROMP-ját vizsgálták önmagukban, majd kopolimerizációban azzal a céllal, hogy újrahasznosítható gumigyártásban hasznosítható elasztomerekhez jussanak. Felvetődik a kérdés, hogy mi lenne az újrahasznosítás lényege?” Felderítették a korábbiakkal azonos körülmények között végzett MP-ban a képződő polimer szerkezetét.”

A polipenténamer alapú polimerek újrahasznosításának a lehetősége abban rejlik, hogy a polipenténamer alapú gumik a használat után ugyanazzal a katalizátorrendszerrel, de megváltozott (magasabb reakcióhőmérséklet, híg polimer oldat) reakciókörülmények között depolimerizálhatók a polimer építőelemévé, ciklopenténné, így megnyílik annak a lehetősége, hogy az elhasznált gumi hulladékokat katalitikusan lebontsuk monomerjeire és újra visszaépítsük a polipenténamert. Ezt az eljárást az angol szaknyelv „Closed Loop Recycling”-nak nevezi. A polimerek és kopolimerek szerkezetét első sorban NMR spektroszkópiával vizsgáltuk. A kopolimerizációk során alternáló egységeket is sikerült kimutatni.

„Ezután érdekes gyűrűbővítő polimerizációt alkalmazva Jelölt gyűrűs polipenténamerekhez jutott. Visszanyerés szempontjából fontos eredmény a szilícium-dioxid-hordozós Ru- katalizátorok alkalmazása.

Jelentős eredménynek tartom a hexán-1,6-diol és 1,3-butadién szintézisét ciklopentadiént is tartalmazó melléktermékfrakcióból ROCM- és CM-reakciókkal. Azonban ezek az átalakítások egyrészt – a körülményektől függően – termékelegyhez vezetnek, másrészt bonyolítja a helyzetet. Hogy külön kellett analizálni a gáz- ill. folyadékfázist. Három konjugált telítetlenséget tartalmazó C17-karbonsav-észterből is hexán-diolhoz és más származékokhoz jutottak metatézis is magába foglaló átalakítás sorozattal. A kérdés csupán az átalakítások szelektivitása, ill. hatékonysága. Jelen bíráló számára a 6. táblázat adatai nem egyértelműek a 65, 59 és 66 termékek %-os részaránya összesítve akár 200%-nál is több.”

Az adott reakciókban egyszerre képződik a 65, 59 és 66 termék. Ezek a termékek egymásba nem tudnak átalakulni így ezek hozamát külön értelmezi dolgozat. Így az elméleti hozamok 100, 100 és 100%. Ha a reakció tökéletesen végbemegy akkor összeadva valóban 300%-ot adhat, viszont ezek a százalékos értékek nem összeadhatók mert a reakcióban eleve három reakciótermék képződése várható.

„A következőkben új típusú ionos jelleggel bíró gyűrűs alkil-aminokarbén katalizátorkomplexek kifejlesztéséről számol be Jelölt. Maga a szintézis meglehetősen igényes munka. Két esetben röntgen szerkezetéről is hallhatunk. A 60. oldalon azt olvashatjuk, hogy egy adott RCM átalakításba 77 és 78 katalizátorok hasonló aktivitást mutatnak, amely valamelyest nagyobb, mint a referencia HG2 katalizátoré. Véleményem szerint azonban az igazi eredmény az, hogy az új komplexek akár levegőn is szűrhetőek, ill. kezelhetőek. Általában kisebb katalizátor-koncentráció is elegendő. A 7. táblázat alatt 0.05 m% szerepel. Ez igaz? Vagy esetleg 5%-ról van szó?”

A katalizátor koncentráció valóban 0.05 mol%. A kutatómunka célja az volt, hogy olyan poláros olefin metatézis katalizátorokat fejlesszünk ki, amelyek protikus

közegben, alacsony katalizátor koncentráció mellett is kiemelkedő aktivitást mutatnak.

*„Egy nagy ugrással a Ru-komplexek hidrogéntároló-rendszerekben való alkalmazásánál találjuk magunkat. Az 'ammónia-borán'-nak nevezett anyagot sikeresen dehidrogéneztek 78 és 80 katalizátorokkal, sőt az Y-zeolithordozós verzióban még hatékonyabb volt a hidrogén felszabadulás. Végző soron itt is felvetődik a hatékonyság, ill. a gyakorlatban való alkalmazhatóság kérdése.”*

Ebben a fejezetben az előállított katalizátoroknak egy alternatív alkalmazási lehetősége is bemutatásra került. A jelenleg ismert ruténium katalizátor rendszerek esetében a bemutatott katalizátorok jelentős ammónia borán (AB) hidrolitikus dehidrogénező aktivitást mutatnak. A zeolit hordozós rendszerek pl. közel 90.000 TON-t adtak, amely érték kiemelkedőnek számít. Annak ellenére, hogy a kísérleti munka alap kutatás jellegű, az itt bemutatott eredmények előre vetítik annak lehetőségét, hogy az ammónia borán vizes oldatát akár az üzemanyagcellás autók hidrogénforrásaként lehessen használni.

*„Jelölt ezután visszatér az új típusú alkil-aminokarbén Ru-komplexek szintézisére. Ezúttal áthidalt (Jelölt szerint „kettős gyűrűs”) N-heterociklusos karbén scaffold bevezetésével jutott új komplexekhez. Az öt új potenciális katalizátort jellemezte és tesztelte. Az új komplexek a különböző körülmények között megvalósított, általánosan használt RCM modellreakcióban változó aktivitást mutattak.*

*Végezetül izomerizációs metatézis reakciókban tesztelte Jelölt a katalizátorokat.*

*Egy pár szó a helyesírásról és stílusról. Egybe- ill. különírás és kötőjel használat:*

- „funkciós csoportokat”, „dién metatézis”, „bisz-karbén komplex”, „bisz-karbén (103) komplex”, „propilén mól száma”, „fosszilis alapú” → egybe irandó
- „kettőskötés izomerizáló”, katalizátor koncentráció” → kötőjellel irandó
- „katalizátorrendszerek”, „ciklopenténszármazékok”, „metatéziskatalizátor”, „ruténium katalizált”, katalizátor-szennyezéstől”, metatézispolimerizáció” → kötőjellel irandó

*„A 6 polimerizációit (és rengeteg hasonló) formulával kapcsolatban: egyrészt nem kell névelő, másrészt helyesen „6 vegyület polimerizációit”. Ez a helytelen írásmód végig megy a dolgozaton. Van egyébként „az 17 monomer” is, továbbá „23-as monomer”, „30-as katalizálás”, stb..*

*„Pongyola fogalmazás”:*

*„... nem figyelhető meg az allilkötés dimerizációja a Ru-allilkomplexnél, noha ez a W-komplexnél...” (44. lap).*

Nagyon köszönöm az észrevételeket, az elkövetkezőkben még nagyobb figyelmet fordítok majd a szakmai nyelv helyes használatára.

*„Összességében nem fér kétség ahhoz, hogy Dr. Tuba Róbert jelentősen hozzájárult új típusú Ru-katalizátorok kifejlesztéséhez és azok különféle metatetikus reakciókban való alkalmazásához. Jelen bíráló hiányolja a „Kísérletek részletes leírása” c. Részét,*

*vagy legalább néhány tipikus „Általános előírat” bemutatását, továbbá a megjelent közlemények csatolását. Ugyanis igen fontos lenne annak megfontolása, hogy a katalizátorok előállítása, ill. azok alkalmazása mennyire robosztusak (egyszerűek/iparszerűek), hiszen ez is egy elengedhetetlen zöldkémiai követelmény. Természetesen a Ru-komplexek mint katalizátorok, önmagukban is mindenképpen nagy jelentőségnek örvendenek. Elismerést vált ki a bírálóból a nehéz, speciális felkészülést és körülményeket igénylő preparatív munka.”*

A kísérleti munka eredményei két egyetemen (California Institute of Technology és Texas A&M University) illetve a Természettudományi Kutatóközpontban születtek. A kísérletekhez használt eszközparkok és módszerek részletes bemutatása, nagyon nagy terjedelművé tette volna dolgozatot ezért arra törekedtem, hogy egy tömörebb leírást követően megjelöljem azokat a közleményeimet, amelyekben a kísérleti körülmények részletes leírása megtalálható. A közleményeket utólagosan küldöm. A kutatómunkánk célja olyan újgenerációs olefin metatézis katalizátorok kifejlesztése, amelyek nagyon alacsony akár néhány ppm koncentrációban is kimagasló aktivitást mutatnak. Erre pl. a BICAAC-Ru rendszereinken keresztül számos példa is bemutatásra került. Általánosságban elmondható, hogy a CAAC-Ru és BICAAC-Ru katalizátorok robusztussága az NHC rendszerekhez képest lényegesen nagyobb. A BICAAC-Ru rendszerek meglehetősen jó termikus stabilitást is mutatnak. A katalizátorok szintézise többlépcsős eljárás. A közleményeinkben megjelent kiemelkedő aktivitást mutató katalizátorok szintézise hatékonyan megvalósítható.

Ezúton szeretném megköszönni a Professzor Úr támogatását.

Üdvözlettel,

*Tuba Róbert*

Dr. Tuba Róbert

## Irodalomjegyzék

- [1] D. Hughes, P. Wheeler, D. Ene, Olefin Metathesis in Drug Discovery and Development - Examples from Recent Patent Literature, *Org. Process Res. Dev.* 21 (2017) 1938–1962. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00319>.
- [2] M. Yu, S. Lou, F. Gonzalez-Bobes, Ring-Closing Metathesis in Pharmaceutical Development: Fundamentals, Applications, and Future Directions, *Org. Process Res. Dev.* 22 (2018) 918–946. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.8b00093>.
- [3] C.S. Higman, J.A.M. Lummiss, D.E. Fogg, Olefin Metathesis at the Dawn of Implementation in Pharmaceutical and Specialty-Chemicals Manufacturing, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 55 (2016) 3552–3565. <https://doi.org/10.1002/anie.201506846>.
- [4] C. Lexer, D. Burtscher, B. Perner, E. Tzur, N.G. Lemcoff, C. Slugovc, Olefin metathesis catalyst bearing a chelating phosphine ligand, *J. Organomet. Chem.* 696 (2011) 2466–2470. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2011.03.005>.
- [5] W. Smit, V. Koudriavtsev, G. Occhipinti, K.W. Törnroos, V.R. Jensen, Phosphine-Based Z-Selective Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts, *Organometallics*. 35 (2016) 1825–1837. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00214>.