

VÁLASZ

Dr. Simig Gyula, a kémiai tudomány doktora, egyetemi magántanár,  
az EGIS Gyógyszergyár NyRT kutatási igazgatójának  
„A fluoros kémia születése és fejlődése” című értekezéséről írt bírálatára

Mindenekelőtt megköszönöm Bírálómnak, hogy alaposan áttanulmányozta értekezésemet és téziseimet, tudományos eredményeimről elismerően nyilatkozott. Köszönöm, hogy a szerkesztésre és a disszertáció logikájára vonatkozó kritikájával további szakmai épülésemet és haladásomat segítette elő.

1. Bírálóm **aránytalanságot** lát az egyes fejezetek bemutatására fordított terjedelem tekintetében, idézem:

„A dolgozat első 4 fejezete lényegében a „fluoros kétfázisú koncepció” felfedezésének történetét a tudományterület és a hozzá kapcsolódó gyakorlati megoldások fejlődését mutatja be. Ezt jól illusztrálják a fejezetcímek:

1. A fluoros kétfázisú katalízis felfedezése
2. Fluoros kémiai kézikönyv
3. A fluoros kémia evolúciója
4. Fluoros katalógus kémia

A fluoros kémiát csak felületesen ismerő bírálóknak természetesen épülésére szolgáltak ezek a fejezetek. Tekintettel azonban, hogy az irodalomjegyzék nélkül mindössze 48 oldalas disszertációból 25 oldalt tettek ki, aránytalanságot érzek.”

Néhány sorral később Bírálóm hozzáteszi, idézem:

„Már itt hangsúlyozom, hogy az említett aránytalanság oka nem az, hogy a Szerzőnek nem lenne bőven elegendő saját munkája, eredménye. Ez utóbbiakat azonban meglehetősen szerényen – talán nem túlzás azt mondani, hogy vázlatosan – ismerteti.”

**Valóban, disszertációm nyomtatott változatában az egyes témák jelentősége és azok tárgyalására fordított terjedelem között nincsen lineáris kapcsolat. Ezt az aránytalanságot a CD lemezen elérhető eredeti közleményekkel kívántam feloldani.**

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 részletes elemzését tartalmazó közleményeimhez kapcsolódik. Válaszomhoz csatolt MELLÉKLET nyomtatott formája kék színnel és aláhúzással egyértelműen jelöli azok helyét. Megemlítem, hogy 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. S\_1. Táblázat).

S\_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]
<b>Értekezés</b> (61 oldal)	144 (86) [---]	(57) [---]	(---) [---]
<b>Melléklet</b> (75 oldal)	193 (137)	(212) [113]	(176) [155]

2. Köszönöm Bírálóm következő, **a fluoros kémia jövőjét érintő megjegyzését és kérdését**; idézem:

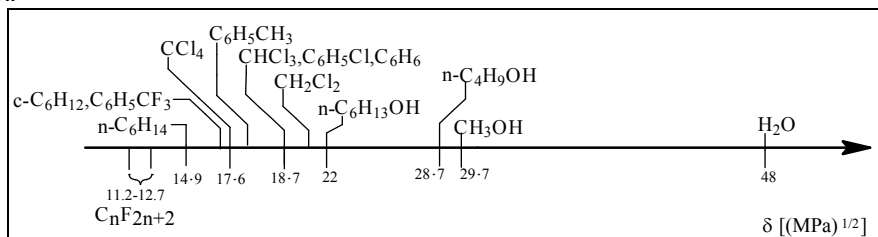
„A fluoros kémia jövőjét illetően alapvető kérdés, hogy miként tudjuk megakadályozni a fluoros vegyületek kijutását a környezetbe. Ehhez pedig az egyik legfontosabb tényező a kétfázisú rendszerek kölcsönös oldhatóságának csökkentése. A fluoros vegyületek jellemzésére bevezették a fluorofilítás és a fluorosság fogalmát, hogy egy tervezett fluoros vegyületnek a fluoros fázis iránti affinitását minél jobban előre jelezhessék. Módszert dolgoztak ki a fluortartalom, a perfluoralkil láncok szerkezete, helyzete és a vegyület fluorofilítása közti összefüggések leírására. .... Kérem, hogy előadásában mutasson be példát arra, hogy a számításokkal kapott eredményeket mennyire igazolják a mérések.”

Természetesen a fluoros kémia jövője nem közömbös azok számára, akik ennek művelésében részt vesznek, illetve a mára már katalógusokban reklámozott új F-reagenseket rutinszerűen alkalmazzák. A fluoros kémia második évtizedében világossá váltak azok a környezeti problémák, amelyek a perfluoralkánok és a hozzá hasonlóan rendkívül stabilis perfluoralkil építőegységeket tartalmazó vegyületek rendkívül lassú lebomlásával kapcsolatosak. A kérdéskör fontosságát jelzi az első FLUOROS világkonferencia (2005) megszervezése, ahol a perfluoralkil csoportok környezeti előfordulásával kapcsolatos kérdéseket elemezték. Bírálóm megjegyzésére reagálva ezt a kérdéskört részletesen elemzem a válaszaikhoz csatolt MELLÉKLET 12. fejezetében (53-55. oldal).

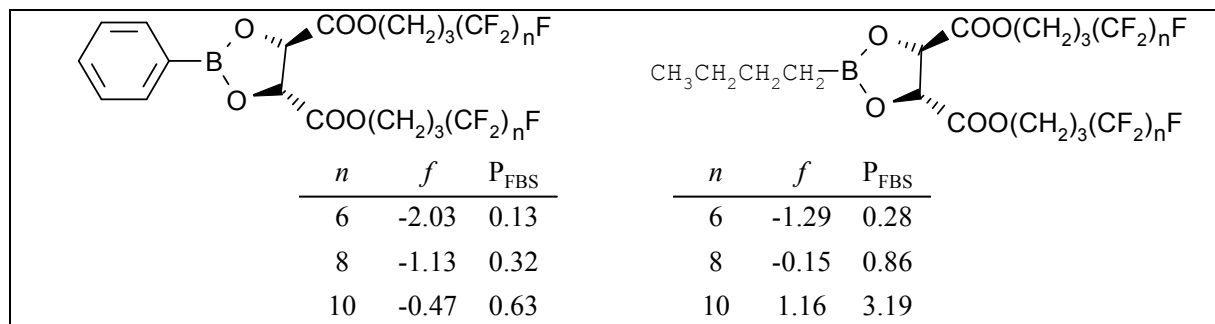
A fluoros fázis iránti affinitás fogalmával kapcsolatban megemlítem, hogy ennek téves értelmezése is észlelhető a szakirodalomban, amikor úgy gondolják, hogy sajátos – a perfluoralkil csoportok és perfluoralkán típusú oldószerek között működő – vonzó kölcsönhatások érvényesülnek. Ezzel szemben a perfluoralkánok azok a vegyületek, melyek molekuláinak felszínét a legkevésbé polarizálható elektronfelhő borítja a fluor atommagok által kiváltott elektrosztatikus vonzás hatására. Más szóval, a perfluoralkán molekulák egymás iránt mutatott vonzó kölcsönhatása azonos térfogategységre számítva nem nagyobb, mint ami a nemesgáz atomok között észlelhető.

Allegorikusan úgy is mondhatjuk, hogy a hőmérséklet csökkenésével a fluoros molekulák kitaszítottá válnak minden olyan folyékony halmazállapotú molekuláris halmazból, melyeknek nem fluoros komponensei erősebb intermolekuláris vonzó kölcsönhatást mutatnak egymás iránt, mint a perfluoralkil szerkezeti elemeket viselő fluoros molekulák iránt. Végül is az intermolekuláris kapcsolataik révén erősen összetartó molekuláris halmazok külön, többnyire az alsó nagyobb sűrűségű fázisba számúzik a fluoros molekulákat, míg az előbbieket felülkerekedve a kisebb sűrűségű felső fázisba gyűlnek össze. A folyadékok viselkedését jól jellemezhetjük a moláris párolgáshő és mólterfogató hányadosaként definiált belső nyomás adataival. Az utóbbi hányados négyzetgyöke az ún. Hildebrand-féle paraméter ( $\delta$ ). A perfluoralkánok veszik fel ezen a skálán a legkisebb értékeket, míg a legnagyobbakat a víz és más, irányított másodlagos kötések által erősen összetartott folyadékok.

Figyelembe véve azt a közelítő megfigyelésünket, hogy a specifikus fluorofilitás (vagy más szóval a térfogategységre normált fluorofilitás) a Hildebrand-féle oldhatósági paraméter csökkenésével egyenes arányban növekszik, egy nagyon egyszerű stratégiát alkalmazhatunk fluorofil molekulák tervezésére. A célmolekulát úgy kell felépíteni, hogy az a kémiai funkciójának megtartása mellett minél több olyan szerkezeti elemet tartalmazzon, melyek az előbbi ( $\delta$ ) skála alacsonyabb értékeit reprezentálják.



S\_1. ábra. Tipikus oldószerek Hildebrand-féle oldhatósági paraméterei ( $\delta$ )



S\_2. ábra. A molekulászerkezet és fluorofilitás kapcsolata ( [MELLÉKLET 179a](#), [Russian transl. 179b](#), [⊗](#) )

Az előbbi modellünk érvényességét az 1,3,2-dioxaborolán származékok kísérletileg meghatározott fluoros megoszlási hányadosai (perfluorometilciklohexán /toluol) illusztrálják (S\_2. ábra).

Szlávik Zoltán (Ph\_D 2000) által kidolgozott módszerrel előállított perfluoralkil-propanolok és borkősav reakciójával három különböző hosszúságú perfluoralkil-láncot viselő fluoros dialkil-tartaráthoz jutottunk. Ezek a vegyületek azonban nem oldódtak perfluoralkán típusú oldószerekben, ami a molekulánként jelenlévő két hidroxil-csoport által előidézett hidrogénkötésen alapuló intermolekuláris asszociációval értelmezhető.

Ezzel ellentétben a belőlük butánboronsavval, vagy benzolboronsavval történő savkatalizált ciklizáció eredményeként kapott 1,3,2-dioxaborolán típusú heterociklusos vegyületek mérhető oldhatósággal rendelkeznek perfluorometilciklohexánban (Borbás Eszter, szakdolgozat 2001), és így lehetőség nyílt fluorofilításuk GC módszerrel történő meghatározására. Az eredmények azt mutatják, hogy ez az érték a fluoros lánc hosszának növekedésével növekszik, de csak a butilboronsavból levezethető származékok között találunk egy fluorofil vegyületet ( $n=10$ ). Megfigyelhető, hogy a fenil-csoportot viselő származék mindig kisebb fluoros megoszlási hányadossal rendelkezik, mint a megfelelő, butil-csoportot viselő analóg.

A S\_1. ábra megtekintésékor kiderül, hogy a benzol nagyobb  $\delta$  értéket képvisel, mint a ciklohexán, ami az előbbi kísérleti eredményekkel teljes összhangban van. (Ld. további referenciák: Értekezés 17. oldal, 6. fejezet [\\_hiperhivatkozás\\_84.\\_oldal](#); Melléklet: Gladysz, J. A.; Emnet, C., Rábai, J. [PARTITION COEFFICIENTS INVOLVING FLUOROUS SOLVENTS](#), (⊗) In: Gladysz, J. A.; Curran, D.P.; Horváth, I. T. (Eds): Handbook of Fluorous Chemistry, Wiley-VCH, 2004, Weinheim, Germany, pp. 56-100; ld. 84.\_oldal).

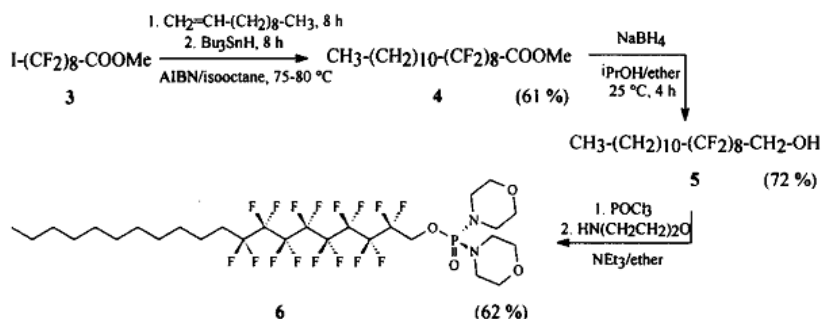
3. Bírálóm következő megjegyzései értekezésem „**Fluoros és inverz fluoros amfifil vegyületek szintézise**” című 6. fejezetére vonatkoznak, idézem:

„A címmel ellentétben a dolgozatban csak a fluoros amfifil vegyületek szintéziséhez szükséges perfluoralkil-propanol előállítására és az inverz fluoros vegyületek láncvégen helyettesített perfluoralkil-jodid intermedijének kémiai igen érdekes szintézise szerepel.”

Értekezésem 33. oldalán az 1. bekezdés utolsó szava „...[publikálva](#).<sup>109</sup>” hiperhivatkozásként van megjelölve. Sajnos [ez a jelzés](#) fekete-fehér nyomtatásban nem azonosítható könnyen, azonban megnyitásakor a nyomtatott változatban elkezdett többlépcsős szintézis második, záró szakaszát láthatjuk (ld. alább, S\_3. ábra).

Elismerem ez a szerkesztési módszer okozhat nehézséget az áttekintésben.

Ha itt a perfluoroktil-jodid és 1-undecén között gyökinitiator (AIBN) hatására regioszelektív addícióval képződő szek-alkiljodid típusú intermediert tributilón-hidriddel redukív dehalogénezésnek vetjük alá, akkor a részlegesen fluorozott 4 karbonsav-észterhez jutunk. Ezután az utóbbi hosszú szénláncú észtert éter/2-propanol elegyben nátrium-tetrahidridboráttal jó termeléssel a megfelelő primer alkohollá redukáltuk, melyből a Riess és munkatársai által kidolgozott egy-üst eljárással állítottuk elő 6 inverz fluoros amfifil foszforsav származékot.



S\_3. ábra. Egy inverz fluoros amfifil és a prekursor hemifluorozott alkohol szintézise  
Di(morfolin-4-il)foszfinsav-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-hexadekafluoreikozil)-észter,  
(Szlávik, et al. [Tetrahedron Lett.](#) 1997, 38, 8757-8760) (⊗)

A 3 F-alkil-jodidot sikeresen kapcsoltuk különböző lánchosszúságú alkénekkal, melyekből többlépcsés szintézisekkel fordított F-amfifilek homológjaihoz jutottunk ( $H-(CH_2)_n-(CF_2)_8-CH_2OP(O)[N(CH_2CH_2)_2O]_2$ ,  $n=8,5,2$ ). Di(morfolin-4-il) foszfinsav-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-hexadekafluorheptadecil)-észter ( $n=8$ ); Di(morfolin-4-il)foszfinsav-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-hexadekafluortetradecil)-észter ( $n=5$ ); Di(morfolin-4-il)foszfinsav-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-hexadekafluorundecil)-észter ( $n=2$ ), op 22-27°C).

4. Bírálóm következő kérdése az **inverz fluoros amfifilek vizsgálatára** és a 6.1. alfejezet címében jelzett amfifilek szintézisére vonatkozik; idézem:


„Kérdésem, hogy milyen alkalmazásai vannak az inverz fluoros amfifil vegyületeknek?”

Az együttműködő francia kutatók, Prof. J. G. Riess és Prof. M.-P. Krafft (Université de Nice-Sophia Antipolis) néhány előzetes kísérletet és mérést végeztek az általunk szintetizált első inverz fluoros amfifil jellemzésére. Ezek között felületi feszültség mérése és vízfelszínre leválasztott monorétegek stabilitás vizsgálata szerepelt. Bár még több hasonló vegyületet szintetizáltunk, a tervezett mérésekre sajnálatos módon nem kerülhetett sor Prof. Riess nyugdíjazása és Prof. Krafft munkahely váltása (Institut Charles Sadron, Strasbourg, France) következtében. Utóbbi eredményeinket a tervezett mérések nélkül nem publikáltuk, viszont Szlávik Zoltán részletesen dokumentálta azokat PhD értekezésében (MELLÉKLET, 36. oldal, Ref. 144; Szlávik, Z.; Fordított Fluoros Amfifilek Szintézise, [Doktori \(PhD\) értekezés](#), (⊗) ELTE Szerves Kémiai Tanszék, Budapest, 2000).

5. Egyes kémiai átalakításokat ábrák nélkül mutatok be, idézem bírálóm:

„A 7.1 és 7.2 alfejezetben tézisszerűen ismerteti a perfluoralkilezett aromás vegyületek és perfluoroalkilmetil-aminok szintézisére végzett munkáját. Nagyon hiányoznak a szintézis ábrák.”

Elismerem, hogy talán felesleges papírtakarékosságból, éppen a saját eredmények bemutatása során többször alkalmaztam hiperhivatkozást a nyomtatott változatban a szintézisek részletes és hagyományos rajzos tárgyalása helyett. Ezért értekezésem megértése az egyértelmű vizuális élményt kiváltó reakciószkémák hiányában nagyobb munkát jelenthetett, mint egy a reakcióegyenletekre vetett közvetlen pillantás. Amennyiben ez az esemény tisztelt bírálómnak kellemetlenséget okozott, ezúton fejezem ki sajnálatom.

A csatolt anyagban ezért minden hiperhivatkozást feltűnő [jelzéssel](#) <sup>()</sup> láttam el, hogy felhívjam az olvasó figyelmét a CD lemezen rögzített releváns anyagok megtekintésének lehetőségére. A csatolt és frissített MELLÉKLET reményeim szerint olyan segédeszköz, amelynek alkalmazása bármilyen fluoros kémiával kapcsolatban felmerülő kérdésre választ tud adni. Az érdeklődő és gyakorló olvasó könnyen és gyorsan nyerhet naprakész áttekintést a fluoros kémia mai állásáról.

Tisztelettel kérem Bírálóm, hogy a mellékelt – talán a „DIGITÁLIS ÉRTEKEZÉS” prototípusának is tekinthető – anyagot kísérletképpen tesztelje és kritikai megjegyzéseivel/ötletivel segítse annak további fejlesztését és/vagy terjedését. Ahogy a fluoros kétfázisú koncepció megjelenése paradigmaváltást jelentett a katalitikus kémiában, lehet, hogy digitális alkotásom az első olyan próbálkozások 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 lehetőségei miatt (ld. [MELLÉKLET 12. és 13. fejezet](#)).

6. Bírálóm később több szintetikus módszerünk „szépségét” nyugtazza, elismerő szavait hálásan köszönöm, néhányat ilyen megjegyzését idézem:

„A dolgozat 7. fejezete a „Fluorofil vegyületek szintézisé”-ről szól. A tíz alfejezet egy-egy fluoros vegyületcsalád szintézisét ismerteti, mutatva, hogy a Szerző és munkatársai milyen széleskörű szintetikus munkát is végeztek az elmúlt 15 évben. Foglalkoztak perfluoralkil-arének, -metilaminok, -etének, -propének, -propanolok, -propilaminok, fluorofil primer és szekunder aminok és fluorofil éterek előállításával is. Különös feladat a szintézisek során, hogy a perfluoralkil oldalláncot két, vagy még előnyösebben három CH<sub>2</sub> csoporttal izolálni kell a funkciócsoporttól, hogy az elektronszívó hatás azok reakciókészségét ne rontsa.”

„A 7.4. alfejezetben a 7.3. ábrán lényegesen több szép kémia van, mint amit a szöveg megemlít, pl. a 3-perfluoralkil-propilaldehid és a 3-perfluoralkil-propenol előállítása.”

„Szép megoldást ismertet a 7.7. alfejezet fluorofil (és egyben az analóg lipofil) szekunder aminok előállítására. A trifluorometilszulfonamidot N-dialkilezték Mitsunobu módszerrel. Itt a Szerző külön kitér arra, hogy a feldolgozásnál is a fluoros kémiai módszereket használták.”

„A 8. fejezet a fluoros-aminok elektrokémiai alkalmazásairól szól, ismét demonstrálva, a fluoros molekulák széles körben történő alkalmazhatóságát. Az ezzel összefüggő eredmények jelentőségét a JACS-ben 2009-ben publikált cikk is mutatja.”

7. Bírálóm a **rezolválási eljárásokkal** kapcsolatban a következő kérdést fogalmazta meg, idézem:

„A 7.9. alfejezetben ismertett „fluorosan N-alkilezett” optikailag aktív 1-feniletil-aminnal végzett szulfoxid rezolválás eredménye nem meggyőző. Van ennél jobb is?”

Bírálóm előbbi megjegyzését és kérdését nagyon köszönöm, mert válaszomban összekapcsolhatom korábbi, több mint két évtizedes kénorganikus tapasztalataimat az újabban, immár 19 éve gyakorolt fluorkémiai tevékenységemmel. Korábbi rezolválási vizsgálataim tanítómesterem, a néhai Dr. Kapovits István professzor úr által felfedezett diaril-diaciloxi-spiroszulfurán vegyületcsalád első optikailag aktív képviselőjének előállításával kapcsolatosak. A 2-(8-karboxi-1-naftilszulfonil)-benzoesav első rezolválását hosszas próbálkozások után, csak egy új extrakciós eljárás kidolgozásával sikerült megoldanom (ld. Rábai, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1631-1633; (⊗) =MELLÉKLET, 12. oldal, Ref. [9]).

Korábbi, de nem publikált kísérleteink szerint az 1-feniletilamin nem alkalmas az előbbi szulfoxid-dikarbonsav rezolválására; így a fenti fluoros aminnal kapott 68% ee értéket igen jónak tekintjük. Hozzáteszem, hogy több rokon szerkezetű szulfoxid-karbonsav rezolválását eredményesen megoldottuk forró vízben előidézett diasztereomer-sóképzéssel és a forró vízből kiváló olajos csapadék tartós hevítés által elősegített megszilárdulását (=kristályosodását) követő elkülönítésével.

The maximum salt separation<sup>[11]</sup> that can be obtained by SOSE in one step is dependent on the selectivity for the preferred salt (or enantiomer)  $\beta^p$  which is related to the formation constants ( $k^p$  and  $k^n$ ), the molar volumes and the polarities ( $\delta^p$  and  $\delta^n$ ) of the diastereomeric salts, the polarity of the solvent pair ( $\delta^w$  and  $\delta^*$ ), and the temperature by the general resolution equation (c).<sup>[12]</sup>

$$\ln \beta^p = \ln(k^p/k^n) + 2 V(\delta^p - \delta^n) (\delta^w - \delta^*) / RT \quad (c)$$

A (c) kifejezésben a diasztereomer-sópár polaritás különbségét a rezolváló bázis megválasztása, míg az oldószer hatékonyságát a vízzel nem elegyedő szerves oldószer (\*) Hildebrand-féle paramétere definiálja. Ha gondolatban az előbbi összefüggést a diasztereomer-sópár olvadáskára alkalmazzuk, akkor azt az előrejelzést kapjuk, hogy a víz alkalmazása lesz a legeredményesebb azonos kémiai összetételű diasztereomer-sópárok elválasztására. Következésképpen, új forró vizes módszerünk, ha sikerül olyan só párt képeznünk, mely 100°C hőmérsékleten kristályosodik, az elvileg elérhető maximális enantiomer-tisztaságú anyagot kell, hogy eredményezze.

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

Budapest, 2011. február 18.

Rábai József, Ph. D.