

*Vélemény***Balogh János: „Ferrocéntartalmú biokonjugátumok előállítása homogénkatalitikus karbonilezéssel”**

c. PhD-értekezéséről

Az értekezésben bemutatott kutatások célja olyan új ferrocéntartalmú biokonjugátumok szintézise, melyekben a biológiai aktivitást mutató vegyületek és a Fe-komplex közötti kapcsolat szén-monoxid atmoszférában Pd- illetve Co-katalizátorok révén valósul meg.

A ferrocénszármazékok száma napjainkban rohamosan növekszik, amit a széleskörű felhasználhatóság indokol: pl. egyes szteránvázat tartalmazó konjugátumok folyadékkristályos viselkedést mutatnak, de fémionok elektrokémiai detektálására is alkalmazhatók. A szteránvázalattal összekapcsolt metallocének antitumor hatása is ismert, és a ferrocéntartalmú β -laktám vázas vegyületekről is számos kedvező biológiai (antibakteriális, gombaölő, rákellenes stb.) tulajdonságot írtak le. Mindez jelzi, hogy a jelölt nemcsak tudományos szempontból érdekes, de gyakorlati felhasználással is kecsegtető területen végzett vizsgálatokat.

Az értekezés felépítése logikus, a fejezetek egymáshoz viszonyított arányai jók. Az irodalmi áttekintésben elsőként a ferrocének valamint a biovegyületekkel módosított ferrocének tudományos és gyakorlati jelentőségét mutatja be. Részletesen tárgyalja a kutatási témájával összefüggő Pd- és Co-katalizált karbonilezési reakciókat is. E fejezetben – értelemszerűen- kitér azokra a Pannon Egyetemen végzett munkákra is, amelyeknek a tapasztalataira épített a saját kutatási terveiben. A 146 irodalmi hivatkozás között nagyon sok az e századbéli, ami nemcsak azt jelzi, hogy a jelölt egy dinamikusan fejlődő területen dolgozik, de utal arra is, hogy a legfrissebb kutatásokat is követi.

A bemutatott vizsgálatok célirányosak, részletesek és alaposak. A munka főként új vegyületek előállítására és az optimális körülmények meghatározására irányult. A termékeket sokoldalúan jellemezte: az elemi összetétel mellett minden esetben meghatározta az ^1H és ^{13}C -NMR valamint a tömegspektroszkópiás adatokat. Több esetben kétdimenziós NMR-technikákat is alkalmazott. Figyelmet fordított az izomerek elkülönítésére is. A hozamok mellett a rétegekromatográfiás vizsgálatra vonatkozó jellemzőkről és szilárd termékek esetén azok olvadáspontjairól is olvashatunk. Hét esetben a vegyületek egykristály röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálatáról is beszámolt.

Részletesen tanulmányozta a./ a ferrocenil-arginin származékok valamint ferrocéntartalmú szteroidok Pd-katalizált előállításait b./ ferrocenil-iminek és etil-diazoacetát között Co-komplexek jelenlétében bekövetkező karbonilezési reakciókat. Az a./ pontban jelzett reakciókban összesen 9 új célterméket sikerült jó szelektivitással és elfogadható hozammal előállítani. A b./ pontban jelzett reakció típusban az N-aril-ferrocenil-iminekből nem sikerült a vágyott β -laktámokat előállítani, de a $\text{Fc-CH=N-CHR}^1\text{R}^2$ ($\text{R}^1, \text{R}^2 \neq \text{H}$) szerkezettel jellemzett Schiff-bázisok megfelelő reakciókörülmények mellett kivitelezett átalakításai ilyen termékekhez vezettek. A $\text{Fc-CH=N-CH}_2\text{R}$ képlettel jellemezhető Schiff-bázisokból hetero Diles-Alder reakcióban tetrahidropirimidin-4-on származékokat különített el. A kobalt-karbonilok jelenlétében elvégzett dominóreakciók eredményeként 35 új vegyületet szintetizált.

A dolgozat 138 számozott oldalból áll, és ezt követi a magyar és angol nyelven is csatolt tézisek gyűjteménye. A tézispontok mindegyikét új tudományos eredményként fogadom el. E kijelentéshez biztosságot ad, hogy az eredmények jelentős része már a nemzetközi közvélemény próbáját is kiállta.

Az értekezés alapjául ugyanis öt rangos, nemzetközi folyóiratban megjelent cikk szolgál. Mindegyiknek a jelölt az első szerzője (további három, értekezéshez kapcsolódó közleményben is szerepel szerzőként, valamint két, más témában írt cikket is első szerzőként jegyez), azaz messzemenően teljesítette a publikációs tevékenység iránti követelményeket.

A továbbiakban néhány, a dolgozat olvasása során felmerülő kérdésemet fogalmazom meg:

1./ A katalitikusan aktív részecskék hatékonyságát a ligandumok sajátosságai jelentősen befolyásolhatják. A Pd-katalizálta folyamatokban az aktív részecskét kialakító PPh_3 -t csak az aril-triflátot tartalmazó szteránvázas vegyületek reakcióiban cserélte le kelátképzésre hajlamos foszfinra. Irodalmi adatok, netán gazdaságossági okok miatt mellőzte a többi esetben a foszfin minőségének változtatását?

2./ A foszfin mennyisége sem lehet közömbös. A 95. oldalon az olvasható, hogy a reakció végén a katalizátor már nem oldott formában van jelen, hanem fém Pd-ként szűrhető ki. Ennek fényében helytálló-e a cím? Homogén avagy heterogén katalízis játszódik le ezekben az aminokarbonilezésekben? Esetleg nanoméretű Pd-részecskék aktivitása is feltételezhető? E kérdést az is indokolja, hogy a PPh_3 a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -hoz képest csak kétszeres feleslegben van, és a foszfin egy része a $\text{Pd}(\text{II}) \rightarrow \text{Pd}(0)$ átalakításban oxidálódik. Marad-e elegendő ligandum a fém alacsony oxidációs állapotának oldatbeli stabilizálására?

3./ A jód-ferrocén arginin-észterek jelenlétében lejátszódó aminokarbonilezés során melléktermékként ferrocénkarbonsavat is azonosított, melynek képződését az autoklávban található víznyomok hatásával értelmezett (54. oldal). Közvetetten a víznyomok jelenlétével magyarázta a β -laktám savkatalizált gyűrűfelnyílását is (80. oldal): a nedvesség hatására kialakuló $\text{HCo}(\text{CO})_4$ katalitikus hatását feltételezte. Nem lehetett volna ezeket a feltevéseket oly módon megerősíteni, hogy igen kis mennyiségű, szándékosan adagolt víz (esetleg nem vízmentesített oldószer) jelenlétében is elvégzi ezeket a kísérleteket?

4./ Ugyancsak az 54. oldalon olvasható, hogy a két ferrocenil egységet tartalmazó arginin származékok igen bomlékonyak. Milyen végtermékekhez vezet a bomlásuk?

5./ A 8. táblázatban az azonos kiindulási vegyületekre vonatkozó adatokat nehéz összehasonlítani, mert egyszerre változik az oldószer és a reaktánsok arányai is: pl. a 4. és az 5. sor összevetéséből kitűnik, hogy CH_2Cl_2 -ban a β -laktámot tartalmazó vegyület 61 %-os hozammal képződik, míg toluolban egyáltalán nem mutatható ki ilyen komponens. Az oldószer minősége vagy az egyidejűen változó etil-diazoacetát/imin arány okozza ezt a jelentős különbséget?

A felmerült észrevételek nem csökkentik azt a meggyőződésemet, hogy Balogh János magas színvonalú értekezést nyújtott be. A dolgozat a Pannon Egyetem szabályzatában leírt követelményeknek mind tartalmi, mind formai szempontból magas szinten felel meg. A legfontosabb megállapításokat összefoglaló kivonatot az előírt angol mellett német nyelven csatolta. A fogalmazás gördülékeny, jó stílusú, a nyelvezet szakszerű.

A dolgozat könnyen áttekinthető, a táblázatok jól szerkesztettek, az ábrák szépek. Valószínűleg az értekezés módosításai során egy táblázatot megszüntetett a szerző, és ezért "csúszott el" néhány helyen a sorszámozás: pl. az 53. oldal utolsó sorában a 2. táblázat helyett 1. táblázat, az 57-58. oldalakon pedig 3. táblázat helyett rendre 2. táblázat írandó. A 68. oldalon a 78g és a 78h molekulaszervezeteket ígéri, de a vonatkozó 2.8 ábra csak az utóbbi vegyületét mutatja be hibás ábraszöveg "78j vegyület röntgenszerkezete" mellett. A 87. oldal 3. bekezdésében 2.12 helyett 2.15 valamint a 2.13 helyett 2.16 ábra kellene. Kifogásolható a 2.9 egyenletben szereplő **83** vegyület elnevezése is, mert a ferrocénvázhoz telítetlen csoport csatlakozik, így az etil-3-ferrocenil-propanoát helytelen.

Elírást szinte alig találtam, de az 1. oldalon kettő is van: a második bekezdésben ferrocén~~nn~~váz, míg néhány sorral lejjeb ferrcenil-imin olvasható. Bizonyára nem szándékosan, de két kolléga vezetéknévén is hibázott: Szalonta Gábornak mond köszönetet, és a [112] hivatkozásban Födös olvasható. Az irodalmi hivatkozásokkal kapcsolatban megjegyzem azt is, hogy a szerzők nevét és a közlemény címét célszerű lett volna valamilyen írásjellel vagy eltérő betűstílussal elválasztani.

Összeségében megállapítható, hogy Balogh János értekezése nagy mennyiségű, gondosan elvégzett kísérleti munkát foglal össze, és fontos eredményekkel gazdagítja a ferrocén tartalmú biomolekulák kémiáját. Széleskörű szerkezetvizsgálatokkal is alátámasztott szintézis módszerei megbízhatóak, következtetései megalapozottak. Publikációs tevékenysége messzemenően kielégíti a PhD fokozat odaítéléséhez megkívánt mutatókat. Az értekezés bizonyítja a jelölt alapos felkészültségét, és az önálló munkára való alkalmasságát.

Mindezek alapján az értekezést elfogadásra javaslom, és sikeres védelem esetén a PhD fokozat megítélését meggyőződéssel támogatom.

Debrecen, 2011. február 14.



/Dr. Kathó Ágnes/
tudományos főmunkatárs