

Válasz

Dr. Zsigmond Ágnes egyetemi tanár bírálatában feltett kérdéseire

Először szeretném megköszönni dr. Zsigmond Ágnes egyetemi tanárnak dolgozatom gondos áttanulmányozását és segítő észrevételeit.

A KKDI hallgatói számára elérhető doktori szabályzat nem tartalmazza a formai követelményekre vonatkozó 7. mellékletet, így a dolgozatomat korábbi a tanszéken készült munkákat alapul véve állítottam össze.

A továbbiakban az egyes, kérdéseket is tartalmazó pontokra adott válaszaimat sorolom fel:

1. „*Mind a Tartalmi összefoglalóban, mind a Bevezetésben nagyon röviden említi meg a szenzorokat ill. a biológiai hatást. Később utal rá egy kicsit részletesebben is, de véleményem szerint szerencsés lett volna határozottan és többször hangsúlyozni a szóbanforgó biológiai hatást ill. a bioszenzorok alkalmazhatóságának területeit. Ezáltal az általam hiányolt „vezérmotívum” is jobban megjelent volna.*”

Sajnálom, hogy a dolgozatom végső változatában sem sikerült a hiányolt vezérmotívumot még jobban kiemelnem. A szóbanforgó biológia hatásokra csupán példákkal kívántam utalni, mivel nem volt lehetőségem bármilyen biológiai hatás vizsgálatára, így ennek a résznek a további taglalását nem éreztem szükségzerűnek.

2. „*Az Irodalmi áttekintésben korábban kifogásolt “többszörös hidrogén kötés” kifejezést a disszetáció végső változatában sikerült kiküszöbölni.*”

3. „*A CO jelenlétében lejátszódó Sonogashira kapcsolat pontos mechanizmusa még nem ismert. Az értekezés korábbi változatában hiányoltam az irodalmi hivatkozást, ami pótlásra került.*”

4. „*A 2.5. ábrán látható izocitozin tautomerjeit és a 2.7. ábra röntgendiffrakciós szerkezetét nem sikerült összhangba hozni, pedig egy apró megjegyzéssel a 2.5. ábra alatt lehetséges lett volna.*”

A 2.4. ábrán az izocitozint, illetve annak 4 tautomerjét tüntettem fel, amelyek pontos szerkezetét korábban már vizsgálták [112-116].

A 2.7. ábrán az általam metil-izocitozinból jódferrocén karbonilezési reakciójában előállított termékek röntgenszerkezetei láthatók. A 2.5. ábrával csak azt a feltételezést akartam alátámasztani, hogy az izocitozinhoz nagyon hasonló metil-izocitozin is több tautomer formája írható fel és ezért keletkezhet egy észter és egy amid termék is a reakció során.

A szóbanforgó két ábrát ezzel a megjegyzéssel kívántam összhangba hozni: "Az első vegyület röntgendiffrakciós vizsgálata alapján (2.7. ábra) megállapítható, hogy a molekula az izocitozin B tautomerhez hasonlít és annak (2.5. ábra) acilezett származéka." Sajnálom, hogy ezt nem találta elegendőnek, valóban lehetett volna egyértelműbbé tenni.

5. „*A heterogenizált katalizátorok alkalmazásának előre várható előnyeit firtató kérdésemre most az a válasz szerepel, hogy a Sonogashira reakcióban várható hozam növekedés és a katalizátor újrafelhasználhatósága voltak az elvárt előnyök. A szerző azonban nemcsak a várt előnyöket észlelte, hanem a Pd katalizátor mennyiségének jelentős csökkenését és a CuI kokatalizátor hiányában a diin melléktermékek távollétét is.*”

6. „*Szintén a heterogenizáláshoz kapcsolódó kérdésem, ami az aktivitás csökkenésére ill. változására vonatkozott, amire a jelenlegi változatban sem kaptam választ. Ebben a kérdésben az aktivitás gyenge csökkenése gyakran tapasztalt jelenség – esetleg érdemes ilyenkor utánajárni van-e és milyen mértékű a leaching – a növekedés viszont nem igen tapasztalt jelenség. Ezt érdemes lett volna többször reprodukálni és ha szignifikánsan ez az eredmény, akkor kutatni az okát.*”

Köszönöm a felvetett javaslatokat, a heterogenizált katalizátor esetében ezek a vizsgálatok meg is történtek, amikor a katalizátor rendszert kidolgozták. Aminokarbonilezési reakcióban vizsgálták a leaching mértékét is és az volt a tapasztalat, hogy az első körben a legnagyobb a palládium kimosódás mértéke. Az aktivitás növekedése is ismert volt már számunkra heterogenizált palládiumkatalizátorok esetében. Ez a jelenség annak tudható be, hogy a palládium prekuzorként kerül a rendszerbe és karbonilezés körülményei között alakul ki belőle a katalitikusan aktív forma. Ettől függetlenül úgy érzem, hogy az izolált hozamban tapasztalt 3%-is különbség nem tekinthető szignifikánsnak.

A heterogén katalizátor vizsgálatára a homogén rendszer után több évvel került sor. Ekkor már nem a karbonilezés részletes vizsgálata, hanem a 2-ureido-4-ferrocenilpirimidin származékok előállítása volt a célom. (A karbonilatív Sonogashira reakcióra számos heterogenizált rendszert kipróbáltak már, ezért a részletes vizsgálatoknak nem láttam értelmét.)

7. „Az értekezés 53. oldalán a szerző indokolja, hogy a „guanidin-hidroklorid helyett egy származékával, az N_α -benzoi-L-arginin-etilészter-hidrokloriddal is állított elő pirimidin-származékokat”. Az indok, az így nyerhető ferrocén-argininszármazék tumorelles hatása.”

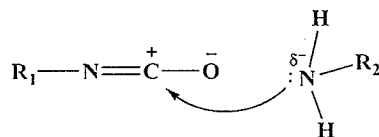
8. „A 2.8. táblázatban az 1. és 2. sorban azonos szubsztituens alkalmazásakor jelentős aktivitás és hozambeli különbség látható. Az látszik, hogy 20 °C hőmérséklet különbség és plusz piridin került felhasználásra, de azt gondolom, ez önmagában nem magyarázza a rendkívül jelentős reaktivitásbeni különbséget. Megérne néhány magyarázó gondolatot ez a tapasztalat, annál is inkább, mert a magasabb hőmérsékletű reakció zajlik alacsonyabb hozammal.”

Az aminok és izocianátok reakciójában számos bázis – köztük a piridin - hatását vizsgálták. Az eredmények azonban ellentmondásosak voltak: nem minden esetben lehetett a bázisok katalitikus hatását kimutatni, más esetekben viszont tapasztaltak katalitikus aktivitást. Emellett olyan kísérleteket is leírtak, melyekben a termék karbamid katalizátor szerepét mutatták ki. Elképzelhető, hogy itt is erről van szó. A piridinnek viszont ebben a reakcióban nincs katalitikus aktivitása, ugyanis piridin helyett THF oldószert alkalmazva a reakció fél óra alatt lejátszódott.

9. „A 2.8. táblázatban a fenil és a 3-Cl-propil szubsztituensek mutattak kiemelkedő aktivitást, ami szerintem hasonlóan az előzőhöz, kicsit bővebb diszkussziót is megért volna.”

Az elektrofil partner, az izocianát esetében az elektronküldő csoportok csökkentik a reakciókészséget azzal, hogy az izocianát csoport szénének pozitív töltését csökkentik. Elektronszívó csoportok éppen az ellentétes hatást váltják ki..

A nukleofil reakciópartner, az aminopirimidin esetében ez pont fordítva van, az elektronszívó csoport csökkenti a reakciókészséget azzal, hogy az aminocsoport nitrogénatomjának elektronsűrűségét növeli.



10. „A 98. oldalon szereplő Összefoglalásban szívesen olvastam volna egy kicsit részletesebb összevetést a célkitűzéssel, mi az, amit sikerült belőle teljesíteni és mi az amit nem. Viszont a

további kutatások iránya nagyon izgalmasnak tűnik, nevezetesen a ferrocenil-származékok hordozóra való rögzítése. Milyen módszert gondoltak alkalmazni a rögzítésre?"

Hordozóra történő rögzítésnek számos módja lehetséges. Egyik lehetőség, hogy a 3-klórpropil származékból azidot képzünk, melyet alkinilcsoportokkal módosított felületre rögzíthetünk. Másik lehetőség, hogy a 3-klórpropil származékhoz hasonlóan 3-(triethoxiszilil)-propil származékot képzünk. Ezt szilikagél felületre lehet rögzíteni, vagy tetraetoxi-szilánnal lejátszódó reakcióban a megfelelően módosított mezopórusos anyagot lehet felépíteni.

Tisztelettel még egyszer megköszönöm Dr. Zsigmond Ágnesnek opponensi munkáját.

Veszprém, 2017. november 21.



Fehér Csaba