

Bírálat

Major Máté Miklós

„Királis tioéterek szintézise és katalitikus tulajdonságainak vizsgálata” című PhD értekezésének bírálata

A szerves kémia kiemelt jelentőségű feladatai között van optikailag tiszta királis anyagok előállítása, amelyek alkalmazása számos ipari területen, a gyógyszeriparban, az élelmiszeriparban, a kozmetikai iparban és a mezőgazdaságban elkerülhetetlen. Az optikailag tiszta szerves anyagok előállítására használt eljárások közül kiemelkednek az aszimmetrikus katalitikus módszerek, amelyek sztereoszelektív katalizátorok használatával jelentősen csökkentik a szintézisek során felhasznált királis anyagok mennyiségét, és így gazdaságosabbá, környezetkímélőbbé és fenntarthatóbbá teszik a folyamatokat. Az aszimmetrikus katalitikus reakciókban használt királis katalizátorok jelentős része optikailag tiszta ligandumot tartalmazó fémkomplexek, amelyek kutatása és alkalmazása az elmúlt ötven évben ugrásszerűen növekedett. Új királis katalizátorok fejlesztése a ligandumok finomhangolásával rendkívüli jelentőségű, hiszen lehetővé tehetik az enantioszelektív reakciók sebességének és szelektivitásának növelését, a szükséges katalizátor mennyiségének csökkentését és nem utolsósorban fenntartható, környezetkímélő megoldások használatát, amire napjainkban különös figyelem irányul. A fentiek alapján egyértelmű, hogy az értekezésben bemutatott kutatás témaválasztása korszerű és a Jelölt új királis ligandumok előállítására és alkalmazására tett erőfeszítéseinek kiemelkedő elméleti és gyakorlati jelentősége van.

Az értekezést a jelölt három rangos nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény alapján állította össze, amelyek összesített hatástényezője („impakt faktora”) 10,598. Kiemelendő, hogy mindhárom publikációban a jelölt az első szerző. Munkájának eredményeit öt nemzetközi és hazai szóbeli előadáson vagy poszter bemutatón is nyilvánosságra hozta. További két közlemény és öt előadás társszerzője, amelyek kapcsolódnak a dolgozat témájához, de nem használta az értekezés megírásához. Az előzőek alapján a Jelölt az értekezés témájával kapcsolatos publikációs tevékenysége jelentősen meghaladja a Pannon Egyetem Doktori szabályzatában, a Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskolában kutató hallgatók számára előírt publikációs követelményeket. Megjegyezném, hogy a saját közlemények hatástényezői tévesen vannak megadva, a korábbi cikkek esetében nem a megjelenés évében adott értékek szerepelnek, ezen felül egyik érték sem felel meg annak, amit a „Journal Citation Reports”-ban találtam (megjegyzem, hogy a megadott értékek összege kisebb, mint amit én számoltam).

A 169 oldalas dolgozat szerkezete arányos, megfelelően tagolt, minden szükséges rész, fejezet terjedelme elegendő ahhoz, hogy tartalmilag betöltse célját. Az értekezés fő részei a 39

oldalas irodalmi bevezető, a 63 oldalas eredmények és értékelésük rész, valamint a 36 oldalas kísérleti rész. Ezek kiegészülnek a tartalomjegyzékkel, a három különböző nyelven írt egyoldalas tartalmi összefoglalóval, egy rövidítésjegyzékkel, az irodalmi bevezető után található egyoldalas célkitűzéseket tartalmazó résszel, a kísérleti rész előtti kétoldalas összefoglalással, a négy-négy oldalban magyar és angol nyelven összegyűjtött tézispontokat tartalmazó részekkel, a disszertáció alapját képező közlemények listájával és végül a hivatkozott szakirodalom jegyzékkel.

Az irodalmi áttekintős jól összeállított része a dolgozatnak, amelyben a Jelölt kitér a munka és az eredmények értelmezéséhez szükséges előzményekre, vagyis az aszimmetrikus katalízis történetére, majd az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókra, az ezekben használt sztereoselektív katalizátorok fejlődésére, majd a tioéter típusú ligandumok jellemzőire, az enantioszelektív allil-helyzetű szubsztitúciókban alkalmazott ligandumok típusaira és katalitikus teljesítményére, előállításuk lehetőségeire, érintve a fémkomplexekben kialakuló kelátgyűrűk konformációs viselkedését is. A Jelölt célkitűzéseit ezen ismeretek alapján világosan fogalmazta meg, kiemelve a célzott feladatok újdonságértékét és gyakorlati hasznát.

A kísérleti részben részletesen megtalálhatók az alkalmazott szintotikus és analitikai módszerek leírásai, amelyeket véleményem szerint a Jelölt helyesen választott meg céljainak eléréséhez, és amelyeket úgy módosított, hogy ezek a célok elérhetővé váljanak. A szintézismódszerek, eljárások megválasztása helyes, a korszerű vizsgálati módszerek leírása megfelelő, mindezt igazolják az elért eredmények. A kísérleti munka rendkívül kiterjedt és alapos, teljes mértékben megfelel a fokozatszerzéshez szükséges követelményeknek. Az eredményekből levont következtetések az irodalmi ismeretek alapján helyesnek tűnnek, amely ismereteit a Jelölt jól használta a kísérleti munkában való tovább haladásához. Kiemelném, hogy a ligandumok előállítása során tapasztalt, a remélthez képest eltérő sztereokémiai viselkedésekre elméleti magyarázatokat talált, amit kísérleti bizonyítékokkal és irodalmi adatokkal alátámasztott majd a szintézisút módosításával, cserélésével sikerült előállítania a célvegyületeket.

Az eredmények és értékelésük rész alfejezeteiben megtalálhatók az optikailag tiszta, új amino-tioéter és aminofoszfin-tioéter ligandumok előállításának módszerei, ezek palládium-kloro és –allil-típusú komplexeinek előállításai és jellemzései, majd ezen új királis ligandumok alkalmazása allil-helyzetű alkilezésben és éterképzésekben. Az adatok helyes feldolgozását, értékelését és értelmezését bizonyítja, hogy céljait sikeresen megvalósította. Ugyanakkor a katalitikus mérések eredményeit több ízben is összeveti az irodalomban közölt eredményekkel. A szerteágazó gyakorlati és elméleti munka kiváló új eredményekhez vezetett, amelyek közül újdonságként ismerem el a következőket:

- 1) Optikailag tiszta kiindulási anyagokból előállított 16 alkán-diil vázas tioéter-amint.
- 2) Mivel a kiindulási anyagként használt pentán-2,4-diil vázas homokirális amino-szulfát nem adta szelektíven a várt terméket, magyarázatot talált erre a jelenségre, majd kifejlesztett módszert mind a heterokirális mind a homokirális vegyületeket kinyerésére.
- 3) Előállított 6 tioéter-aminofoszfin optikailag tiszta vegyületet, melyekből kapott

szelenidek NMR vizsgálatával kimutatta, mely szerkezeti elemek hatnak a foszfor elektronikus tulajdonságaira.

4) Előállított 9 ligandum használatával palládium-kloro-komplexeket, melyek szerkezetét röntgenkristallográfia és NMR spektroszkópia segítségével vizsgálta, kimutatva, hogy a homokirális pentán-2,4-diil vázas vegyület mindkét heteroatomja sztereoszelektíven koordinálódik a fémhez és stabil hattagú, szék konformációjú kelátgyűrű alakul ki.

5) A kapott tioéter-amin ligandumok királis ligandumként való alkalmazásával (*E*)-1,3-difenilprop-2-enil-1-acetát allil-helyzetű alkilezésében dimetilmalonáttal kimutatta, hogy mindkét donor atom szubsztituense és a vázbeli szénatomok konfigurációja is befolyásolja a reakció enantioszelektivitását; az egyik ligandummal a reakciót szerves karbonát zöld oldószerekben is hasonlóan jó eredménnyel végezte el, mint a nemkívánatos diklórmétánban.

6) Előállította a reakció allil-köztitermékét, a homokirális pentán-2,4-diil vázas ligandum használatával, amely vizsgálatával magyarázta az elért nagy hozamot és enantioszelektivitást.

7) A tioéter-aminofoszfin vegyületeket királis ligandumként használta palládium-katalizált allil-helyzetű éterképzési reakciókban, megállapítva a komplex szerkezeti elemeinek hatását a reakcióra.

8) Számos alkohol használatával jó eredményeket ért el a fenti reakcióban, majd kimutatta, hogy ebben a rendszerben rendkívül kis mennyiségű, 0,2 mol%, katalizátor is elegendő; az eredmények értelmezéséhez előállította és vizsgálta ebben a rendszerben is a keletkező allil-köztitermékét.

A két négyoldalas összefoglalásban a munka főbb eredményeit tömören és lényegre törően ismertette. A tézispontok is, amelyek mind az értekezés végén, mind a téziszüzetekben megtalálhatók, jól kiemelik az elért új eredményeket. Megjegyezném, hogy a kapott magyar téziszüzetben három helyen zárójelben az szerepel, hogy a hivatkozási forrás nem található, Tézis ábra, de a megfelelő ábrák benne vannak a füzetben. Az angol nyelvű összefoglalás és tézispontok megfelelően adják vissza az előzőek tartalmát. A dolgozatban 154 irodalmi hivatkozás található, azonban ezek egy része több közleményt is tartalmaz, így a hivatkozott előzmények száma jóval meghaladja ezt, ami mutatja, hogy a Jelölt behatóan tanulmányozta a munkájához szükséges irodalmi háttérrel. Formai szempontból a hivatkozások, amelyek nagy része nemzetközi folyóiratokban megjelent közlemény, helyesek.

Az értekezésben található ábrák, táblázatok egyértelműek és szépen szerkesztettek. A dolgozat stílusa jó, az olvasó könnyen követi a gondolatmenetet. Csupán néhány gépelési hiba és elírás található benne, ezek nem befolyásolják a mondandó megértését. Mindössze kettőre hívnám fel a figyelmet: néhány helyen a reakciókörülmények megadásakor a fémprekurzor képletében C_3H_3 szerepel, aminek C_3H_5 -nek kéne lenni és a 68. ábrán a középső reakcióegyenletben *R,S*-tioéter-amin vegyület előállítását írta fel, míg valójában az *S,R*-tioéter-aminról foglalkozott (így az **S,N-17** enantiomere van az ábrán).

A dolgozat olvasása során felmerült néhány kérdésem:

1) Mivel magyarázza, hogy a Hata-reakció **S,N-1** és **S,N-2** előállításakor kiváló termeléssel ment végbe, ezekkel szemben az **S,N-3** esetében sokkal kisebb érték érhető el?

2) Mivel a Hata-reakció aromás tioéterek előállítására alkalmas, hogyan állítana elő optikailag tiszta pentán-2,4-diil vázas alifás tioéter-aminokat? Irodalmi ismeretei alapján mit gondol, milyen eredmények várhatók etil-, *terc*-butil- vagy benzil-tioéterek használatával a vizsgált allil-helyzetű alkilezésben?

3) A heterokirális pentán-2,4-diil vázas amino-szulfát reakciója tiofenollal NaH jelenlétében nem volt sztereoszelektív, amit a kialakuló aziridin köztiterméknek tulajdonított. Milyen eredményt adott ez a morfolinból származó amino-szulfát esetében? Lehetséges, hogy szekundér aminokból származó hasonló vegyületek reakciói sztereoszelektíven mennek végbe?

4) (S,S)-2,3-Butándiolból a heterokirális **S,N-17**-es ligandumot sikerült előállítani. Hogyan állítana elő optikailag tiszta homokirális 2,3-tioéter-amin ligandumot? Számít-e javulásra az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciók eredményeiben a homokirális vicinális akár tioéter-amin, akár tioéter-aminofoszfin ligandummal a heterokirálishoz képest?

5) A palládium kloro-komplexek előállítását a tioéter-aminofoszfin ligandumokkal kétszer olyan hosszán végezte, mint a tioéter-aminokkal. Mi az oka ennek és vizsgálta-e az előbbiek esetében, hogy szükséges-e a hosszabb reakcióidő?

6) Mit gondol, mennyire befolyásolja a kapott eredményeket a királis szénláncon található szubsztituensek minősége? Elképzelhetőnek tartja, hogy a 2,4-di-*terc*-butil vagy 2,4-difenil pentánvázas ligandumok jobb eredményeket adnak, mint az előállított metilcsoportokat tartalmazó vegyületek? Várható-e változás a komplexek szerkezetében?

7) Az oldószer vizsgálatokor áttért LiOAc használatára, mivel aktívabbnak találta. Valóban aktívabb volt? Végzett-e KOAc jelenlétében 10 órás reakciókat azonos körülmények között bármelyik oldószerben?

8) Hogyan értelmezi, hogy a tioéter-aminofoszfin ligandum **S,NP-1** csak kis enantioszelektivitást adott malonát reakciójában? Nem lehet, hogy az **S,NP-2**-es ligandum, amelyik hattagú kelátgyűrűt képez, ebben a reakcióban jobb szelektivitást biztosíthatna?

9) Milyen hatásra számít, ha az (*E*)-1,3-difenilprop 2-enil-1-acetát 2-es helyzetben is szubsztituált? Véleménye vagy irodalmi előzmények alapján lejátszódik-e az allil-helyzetű szubsztitúció és lehet-e reménykedni diasztereoszelektivitás elérésében az előállított királis tioéterekkel képzett komplexek esetében vagy milyen más ligandummal próbálkozna?

Végül a fentiek alapján, vagyis az értekezés alapját képező kísérleti munka, az elért eredmények, az összeállított dolgozat és a publikációs tevékenység alapján, a munkát nyilvános vitára megfelelőnek tartom és sikeres védelem esetén a PhD fokozat odaítélését javaslom.

Szeged, 2022. július 12.

Szőllősi György

Dr. Szőllősi György
tudományos tanácsadó
ELKH Szegedi Tudományegyetem,
Sztereokémiai Kutatócsoport

Szőllősi György, bíráló