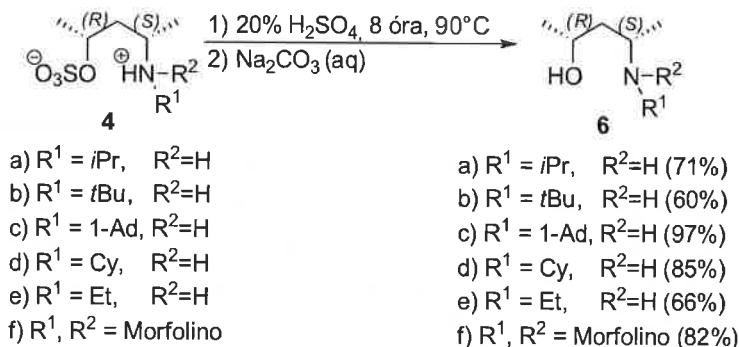


Válasz Dr. Faigl Ferenc a „Királis tioéterek szintézise és katalitikus tulajdonságainak vizsgálata” c. PhD értekezés bírálatára

Szeretném megköszönni Dr. Faigl Ferenc professzor úrnak, hogy vállalta a PhD értekezésem bírálatát az egyetemi oktatás és más bókros teendői mellett. Köszönettel tartozom a részletes, értékelésért, amivel tovább segítette szakmai fejlődésem. A bírálatban feltett kérdésekre adott válaszaim pontokba szedve a kérdések után találhatók.

- 1.) A 63. ábrán szereplő $4 \rightarrow 6$ reakcióban célszerű lett volna a nyíl alá a **6** képletű bázis kinyeréséhez szükséges, amúgy a 62. oldalon szövegesen szereplő lúgosítási lépést is felírni, mert a nyíl felett szereplő körülmények között nem **6**, hanem ennek kénsavas sója keletkezik és ez nem vihető közvetlenül tovább az ábra második részében szereplő reakcióba.

Válasz: Az említett reakció kénsavas hidrolízis, amelyben amino-alkohol kénsavas sója keletkezik. A reakcióelegy feldolgozása során a szabad bázist az említett lúgos-éteres extrakcióval sikerült kinyernem, amihez a vizes fázis pH-ját Na_2CO_3 oldattal állítottam be. A helyes reakcióegyenlet (a 63. ábrán) az alábbi módon egészítendő ki (1. ábra):



1. ábra A dolgozat 63. ábrájának javítása.

- 2.) A dolgozat 63. oldalán leírja, hogy az **S,N-8** és **S,N-9** ligandumokat 60°C -on, 77%-os, illetve 87%-os diasztereoselektivitással állította elő. A receptúránál a tiszta ligandumok szerepelnek (8. fejezet, 140. old.), de nem találtam utalást arra, hogyan állapította meg a termékek diasztereomer arányát, illetve hogyan nyerte ki a tiszta **S,N-8** és **S,N-9** ligandumokat.

*Válasz: Az **S,N-8** és **S,N-9**-es ligandumok Hata-reakcióban csak nagyobb hőmérsékleten állíthatók elő, ami a reakció sztereoselektivitásának romlásával jár. A reakcióelegyek tisztítását követően a diasztereomereket oszlopkromatográfiával próbáltam elválasztani (szilikagél állófázis, kloroform – metanol eluens), sikertelenül. Az említett ligandumokat tehát nem sikerült diasztereomerikusan tiszta állapotban előállítani. A receptúrában szereplő NMR spektrumok a major izomerekre*

vonatkoznak, a minor izomerek jelei, azok alacsony koncentrációja és a jelátfedések miatt nem voltak minden esetben értékelhetők. A megfelelő jelek arányából persze a diasztereomer-arány megbecsülhető.

- 3.) A 3.3. fejezet elején (71. oldal) említi, hogy a $[Pd(S,N-17)Cl_2]$ komplex egykristályában két izomer szerkezet mellett egy kristályvíz jelenlétét is igazolták. A katalitikus reakcióban (97. ábra, 88. oldal) alkalmazott diklórmétán oldószer vízmentes volt, vagy esetleg tartalmazott víznyomokat? Befolyásolhatja-e a szolvátképző víznyomok jelenléte a katalizátorkomplex szerkezetét és ezáltal reaktivitását, szelektivitását?

Válasz: A komplexek előállítása és a katalitikus reakciók végrehajtása során is minden esetben abszolútizált diklórmétánt alkalmaztam. Az előállított $[Pd(S,N-17)Cl_2]$, valamint a katalitikus reakcióban megjelenő $[Pd(S,N-17)(\eta^3-PhCHCHCHPh)]^+$ komplexek szerkezetükben, valamint a két komplex előállításának módjában is eltérnek egymástól. A katalitikus kísérletek elvégzésekor a reakcióelegy feldolgozásáig csak argon atmoszférával érintkezett, továbbá az alkalmazott szubsztrátum és reagensek vízmentesek voltak, ezért nem feltételezem, hogy víznyomok befolyásolták volna a rendszer szelektivitását vagy aktivitását. Továbbá az általam mért aktivitás és szelektivitás értékek korrelálnak az irodalmi értékekkel, illetve meghaladják azokat.¹ A $[Pd(S,N-17)Cl_2]$ komplex előállításakor az éteres mosást és szárítást követően a terméket diklórmétánban újra feloldottam és az egykristály növesztése atmoszférikus nyomáson, nyílt rendszerben történt. A kristályosodásra tehát hatással lehetett a levegő páratartalma és így beépülhetett a kristályvíz.

- 4.) Az allil-alkilezési reakciók oldószerfüggésének vizsgálatakor (96. old. 3. táblázat) azt tapasztalta, hogy (S,N-14) ligandum jelenlétében a diklórmétános reakcióhoz képest ugyanolyan konverzió mellett 5%-kal jobb enantiomerfelesleg érhető el acetonitrilben. Próbálta ez utóbbi oldószert más katalizátorligandok jelenlétében végzett reakciókban is a jobb szelektivitás eléréséhez?

Válasz: A katalitikus reakciók tervezésekor az elsődleges szempont a megfelelő szterikus és elektronikus adottságokkal rendelkező ligandum megtalálása volt adott körülmények – szubsztrátum, nukleofil, bázis és oldószer – között. Az S,N-14-es ligandum ennek az optimálásnak az eredménye (optimált szénváz, S- és N-modulok). Az előzőekből adódóan az oldószer tulajdonságainak finomhangolását csak a legeredményesebb rendszerben az S,N-14-es ligandummal végeztem el.

- 5.) Az allil-éterek előállításakor ugyancsak vizsgálta különböző oldószerek konverzióra és enantioszelektivitásra gyakorolt hatását (106. old., 5. táblázat). Eszerint *tert*-butil-metil-éterben lényegesen nagyobb (*ee* 88%) enantiomerfelesleg érhető el, mint acetonitrilben (*ee* 71%) vagy 2-metil-tetrahidrofuranban (*ee* 75%). Mivel magyarázza ezt a kísérleti megfigyelést?

¹ PhD értekezés, 3.5. Katalitikus kísérletek 94-95. oldal.

Válasz: A katalitikus rendszerben az oldószer befolyásolhatja az intermedier komplexek egyensúlyát, a támadó ágens nukleofil erejét, az átmeneti szerkezetek energiaviszonyait, valamint a bázis oldhatóságát is, ezért nehéz a hatását pontosan meghatározni. Allil-helyzetű szubsztitúcióban, egyes esetekben az oldószer hatása gyengébb, máskor erősebb.² Allil-helyzetű alkilezésben az oldószer, valamint az ionos nukleofil ellenionja jelentősen befolyásolhatja a rendszer szelektivitását.³ Allil-éterek előállítása során alkoholokkal más kutatócsoportokban is tapasztaltak kisebb mértékű oldószer függést, azonban empirikus megfigyelések mellett mechanizmus vizsgálattal nem sikerült ezt alátámasztani.⁴

Az általam alkalmazott rendszerben az oldószer hatása jelenleg nem tisztázott, a hatás földerítéséhez a jövőben több vizsgálatra lenne szükség. Véleményem szerint érdemes lenne megvizsgálni az oldószer, a nukleofil és a bázis hatását is például „hard” nukleofil fenol alkalmazásával a fent említett oldószerekben, valamint benzil-alkohollal eltérő bázisok jelenlétében.

Még egyszer szeretném megköszönni Dr. Faigl Ferenc professzor úrnak, hogy megjegyzéseivel hozzájárult a munkám szakmaiságának javításához, valamint kérdéseivel új szempontokra is felhívta figyelmemet.

Budapest, 2022. augusztus 18.



Major Máté Miklós
doktorjelölt

² A. Pfaltz, A.; Lautens, M. *Allylic Substitution Reactions* in Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. eds., *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Springer: Berlin-Heidelberg, **2000**, 24, 812-814.

³ Trost, B. M.; Bunt, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4089-4090.

⁴ a) Ye, F.; Zheng, Z.-J.; Li, L.; Yang, K.-F.; Xia, C.-G.; Xu, L.-W. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 15452-15457. b) Lam, F. L.; Au-Yeung, T. T.-L.; Kwong, F. Y.; Zhou, Z.; Wong, K. Y.; Chan, A. S. C. *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1300-1303. c) Feng, B.; Cheng, H.-G.; Chen, J.-R.; Deng, Q.-H.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 9550-9553.

