

Ispán Dávid: „Változtatható polaritású oldószerek alkalmazása szteroidok Claisen–Schmidt reakciójában” című PhD értekezésének bírálata

A Skodáné Földes Rita tanszékvezető professzor asszony szteroidkémiai „iskolájában” készült PhD értekezés témaválasztása telitlalat, ui. ötvözi a hagyományokat egy korszerű megközelítéssel, az alkalmazott oldószer polaritásának változtatásával, ami bizonyos reakciókomponensek visszaforgatását teszi lehetővé.

A Bevezetés igencsak felkelti az olvasó érdeklődését, hiszen a reverzibilis ionfolyadékok (IF-ok) fogalma nyilván egy érdekes „jelenség”. Azt is megtudjuk, hogy egy speciális aldolkondenzáció, a Claisen–Schmidt-reakció képezi a vizsgálandó modellt.

A 28 oldalas Irodalmi rész remekül hozza a végzett munka megértéséhez szükséges háttérinformációkat. Megkapjuk a szteroidkémia alapjait, ami a csoportelőzményként kidolgozott Wagner–Meerwein-átrendeződés tárgyalásával áttekint az IF-ok c. fejezetre. A 13. ábrán az anionok esetében hiányzik az R csoport megadása. Az alapok után beavatást nyerünk a reverzibilis IF-okba. Először az egy-, majd a kétkomponensű rendszereket ismerhetjük meg. Világossá válik a CO₂ kulcsszerepe. Ezután a modellreakció, a Claisen–Schmidt-kondenzáció kerül terítékre. A szóban forgó reakciókat IF-okkal is lehet katalizálni, ezt az verzióban egy átfogó referenciával is alátámasztotta. A 23. ábrán hidroxicsoporttal párosított bmim kation bázisként való alkalmazását mutatja be aldol-reakcióban. Bár az elővédésen kéresemre bemutatta, hogyan lehetséges, hogy 20%-os IF mennyiség elegendő, amikor 20%-nyi acetont deprotonálása után elfogy az IF, mivel ez – véleményem szerint - nem triviális, „az értekezés is elbírt volna”.

A Kísérleti rész a tetrametil-butil-guanidin előállításával kezdődik. Majd az 5 α -androsztán-17-on benzaldehiddel való kondenzációján optimalizálta a reakciót. A feldolgozás metanol hozzáadásával, majd CO₂ bevezetésével történt. Ezt követhette a képződött IF fázis hexánnal való extrakciója. Végül az etilénlikol inkább bevált, mint a metanol. Ezek után a képzett IF-ot IR, ¹H NMR és ¹³C NMR spektroszkópiával próbálta jellemezni. Számítással generált IR spektrumokat is segítségül hívott. Továbbá termodinamikai számításokat is kivitelezésre kerültek. Vizsgálta a vezetőképesség változását CO₂ bevezetésre, és a CO₂ kiűzése során is. Ily módon meggyőző bizonyítást nyert az IF reverzibilis képződése.

A sikeres recirkuláció után más benzaldehid-származékokkal és további aldehidekkel is elvégezte a kondenzációt a korábban talált legjobb körülmények között. A termelések 11–98% között mozogtak. Vélelmezhető, hogy több esetben (leginkább a „b”, „c” és „d” szubsztituensekkel) nem sikerült kvantitatív konverziót elérni. Az elővédés során egyet értettünk, hogy a paraméterek módosításával talán nagyobb konverziók is elérhetőek lettek volna. A MeO- és NO₂-szubsztituensek konverzióra gyakorolt hatásának értelmezését a magam részéről továbbra is óvatosan kezelném, hisz a szórás elkerülhetetlen. Nyilván a párhuzamos reakciók szórására gondolok, és nem a GC analízis reprodukálhatósága okozhat problémát.

A továbbiakban ösztrom-származékok analóg reakcióit vizsgálta a korábbiakkal azonos körülmények között. Ez esetben 43–95%-os termeléssel kapták a megfelelő termékeket. A

finomhangolós feldolgozással ezen kondenzációkban is újra tudták hasznosítani a guanidin-származékot.

Ezután klór-formilolefin-, valamint imidazolil-formil-származékokat állított elő és ezeket vitte acetofenonnal Claisen–Schmidt-reakcióba. Ez esetekben is megtörtént az optimalizálás, amikor is a molarányokat is „be kellett löni”. Acetofenon felesleg esetén egy Michael-addíciós dominóreakció is bekövetkezett. Nem minden esetben játszódtott le a várt kondenzáció.

Az eddig használt tetrametil-butyl-guanidin mellett izopropil- és terc-butyl-származékokat is előállított, és vizsgálta ezek IF-ká való alakíthatóságát. Ez esetben a CO₂ mellett a könnyen eltávolítható metanolt alkalmazta. Vizsgálta az IF-ok semleges formába való transzformálhatóságát. Összességében az i-Pr és t-Bu-TMG/alkohol rendszer hatékonyabb katalizátor, viszont nem igazán reverzibilisek, így nem lehet újrahasznosítás.

További kiterjesztheségi vizsgálatokat is végzett, ami több esetben nem járt sikerrel.

A harmadik részben a 16-oxo-18-nor-13 α -szteroidot tette hozzáférhetővé 2-lépéses ismert szintézis segítségével. A várt termék 68%-ot tett ki, míg egy hidroxil-melléktermék 29%-ot. **Kérdés, hogy mi a helyzet a fennmaradó 3%-kal?** A 16-oxo-szteroidot Bu-TMG jelenlétében, a körülményeket variálva, maximum 55%-os konverziót sikerült elérni. Szintén etilén-glikol használata mellett a t-Bu-TMG alkalmazásával 91% volt a konverzió. Az elővédésen abban maradtunk, hogy a szóban forgó esetekben képzett IF-ok nem reverzibilisek. **Válaszában azt olvasta fel Jelölt, hogy a CO₂-vel alkotott IF-ok megbontási kísérlete sikertelen volt, és nem is vizsgálta reverzibilitást. Nos, ha a megbontási kísérlet sikertelen, akkor nem is jön szóba a reverzibilitás további vizsgálata.**

Kimutatta azonban, hogy a Claisen–Schmidt-reakció t-Bu-TMG bázis/katalizátor alkalmazása mellett etilén-glikol, propilén-glikol vagy propán-1,3-diol segédoldószerek mellett a leghatékonyabb konverzió szempontjából. H-kötésre gyanakodva, egy egyszerűsített modellt vizsgáltak IR felvételekkel és kvantumkémiai számításokkal. (Itt Jelölt megemlítette Lendvay professzorral való együttműködését.) Oldékonysági probléma miatt 2-metilciklohexanon és benzaldehid reakciókomponensekkel vizsgálódott. Az elméleti számítások a preparatív kísérletek és az IR felvételek bizonyították, hogy az etilén-glikol két H-kötés kialakításával katalizátor szerepet tölt be.

Végezetül a 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]-dec-5-énből (MTBD) sikeresen kialakított IF szerkezetét vizsgálta NMR és IR spektroszkópiával, majd az IF reverzibilis képződésének voltát igazolta. A kidolgozott rendszert néhány kondenzációs reakcióban ki is próbálta. Az újrahasznosíthatósággal kapcsolatban az a helyzet, hogy 3 egymást követő használat során a konverzió értékek rendre 98%, 44% és 31% volt. Ez a probléma csak a párolgó etilén-glikol kondenzáltatásával, vagy az alkohol veszteség pótlásával oldható meg. **Történtek-e ilyen kísérletek?** Néma etilén-glikol pótlás után könnyen ismételhető a kondenzációs reakció.

Felvetődik a bírálóban a kérdés, hogy a CO₂-vel és egyéb komponensekkel reverzibilissé tett IF-ok elterjedésére mennyire lehet egy reális opció?

A bemutatott eredményeket kiemelkedőnek tartom.

A Metodikai rész, ami tkp. a Kísérletek részletes leírása korrekt módon tartalmazza a recepteket és a jellemzéseket. Számomra szokatlan, hogy az NMR adatok csökkenő sorrendben vannak listázva. Ilyen bonyolult molekulák esetén talán nem várható a ^{13}C NMR adatok asszignációja. Néhány egyértelmű asszignációt azonban el tudtam volna képzelni.

A tartalmilag értékes dolgozathoz az előbírálatomban említett sok helyesírási hiba javításra került. Jelöltet dícséri, hogy gyakorlatilag minden kifogásolt hiba eltűnt. Hogy a bírálónak azért legyen valamit említenie, „kedvenc” ábrafeliratomat, az „**izolálható** termék képződéséhez nem vezető reakciópartnerek-”et azért benne hagyta. Értem, hogy egy kevés termék képződött, de nem lehetett kinyerni.

Ispán Dávid kutatómunkája során 48 új szteroidszármazékot állított elő, melyeket teljes körűen jellemzett. Kidolgozta továbbá a Claisen–Schmidt-kondenzáció reverzibilis ionfolyadékokban való megvalósíthatóságát, és a fellépő ionfolyadékokat jellemezte. A legtöbb esetben a guanidin-alapú bázist/katalizátort újra tudta hasznosítani, ami zöldkémiai szempontból előnyös. Több vonatkozásban is segítségül hívta az elméleti számításokat.

Az eredményekből eddig két kiváló publikáció született az *Eur. J. Org. Chem*-ben és a *Chem. Select*-ben. Ezen kívül egy 3. cikk is megjelent, ha jól tudom.

A Téziseket elfogadom.

Fentiek alapján - sikeres védelem esetén – feltétlenül javaslom Ispán Dávid részére a PhD fokozat odaítélését.

Budapest, 2023. augusztus 2.

Keglevich György egyetemi tanár (DSc)