

Opponensi bírálat

Maksó Lilla „Ionfolyadék katalizátorok alkalmazása szteroidok szintézisében” című PhD dolgozatról

Maksó Lilla PhD dolgozatát a Pannon Egyetem Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskola Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoportjában készítette, Skodáné Dr. Földes Rita egyetemi tanár témavezetésével.

A dolgozat szorosan kapcsolódik az intézetben hosszú ideje folyó, nemzetközileg is kiemelkedő munkához, a szteránvázas vegyületek szintéziséhez. A témaválasztás több tudományterületet is érint, kiterjed új pregnánvázas szteroidszármazékok szintézisére és az ionfolyadékok katalizátorként való alkalmazására is. Így mindenképpen újszerű és nagyon aktuális tématerületeken végezte a kutatásait.

A doktori munkája során a pregnánvázas szteroidok aza- és tio-Michael-addíciójának vizsgálatát célozta meg ionfolyadékok és változtatható polaritású oldószerek jelenlétében. A 16-aza- és 16-tio-szteroidszármazékok előállítása bázikus ionfolyadékok jelenlétében valósult meg, amelyek oldószerként és katalizátorként is szolgáltak. 16-*N*-heterociklusos szteroidok előállítását és feldolgozását reverzibilis ionfolyadék elegy alkalmazásával végezte el. A reverzibilis ionfolyadékok alkalmasak voltak a reagensfelesleg és a katalizátor újbóli felhasználására több szintetikus cikluson keresztül.

A dolgozat felépítése arányos, a jelölt részletes és mindenre kiterjedő irodalmi bevezetőt nyújt három nagy területről: a szteránvázas vegyületekről, a Michael-addícióról és az ionfolyadékok jellemzőiről és alkalmazási területeiről. A korábban elért eredmények ismertetéséhez igen nagyszámú, többnyire az utóbbi 15 évben megjelent irodalmi hivatkozást idéz. A következő fejezet, a „Kísérleti eredmények és értékelésük” logikusan felépített, jól követhető. Ezt a Metodikai rész, az Összefoglalás és az Irodalomjegyzék követi.

Stílusát tekintve alapvetően olvasmányos, szabatosan megfogalmazott mondatokkal. Néhány nehezen értelmezhető mondat is előfordul: pl. 32. oldal 1.7.3. fejezet első mondata: „Lewis-savas anionok, mint elektronakceptorok lehetnek például a különböző fémhalogenidek (AlCl_4^- , FeCl_4^- stb.).” Úgy gondolom, hogy ezek az anionok már nem viselkednek elektron akceptorként. A kémiai helyesírást illetően talán itt elmondhatom, hogy az első változathoz képest sokkal egységesebb és áttekinthetőbb.

Az ábrák jól összegzik és tükrözik a szövegben leírtakat, néhány formai hiba ugyan előfordul, de alapvetően áttekinthetőek és informatívak. (pl. 16. oldal, 7. ábra, c vegyület R^2 és R^3 helyett R^3 és R^4 ; 22. oldal, 15. ábra a Q:CN, NO_2 és SO_3R csoportok gondolom nem ketocsoport mellett vannak, ebben a formában nem általánosítható ez a mechanizmus; 22. oldal, 16. ábra, az enol-oxo tautomerek nem rezonáns határszerkezetek, sima, vagy egyensúlyi nyíl megfelelőbb volna).

A táblázatok áttekinthetők, a leírással együtt jól értelmezhetők.

A dolgozat olvasása során a következő kérdéseim merültek fel:

1. A 34. oldalon azt írja, hogy „Az imidazólium kation C2-helyen deprotonálódhat karbéné”. Tapasztalt-e ilyen folyamatot a vizsgálata során? Hiszen ha deprotonálódik, akkor a keletkező anion nukleofilként viselkedik, ami szükséges a CO₂-dal alkotott addukt kialakításához, míg ha karbéné alakul, akkor a szénatom inkább elektrofillé válik és a reverzibilis ionfolyadék nem alakul ki.

2. Amikor az ionfolyadék oldószerként is szerepet játszik a reakció során, az ionfolyadék mennyiségét a szteroid oldhatósága szabta meg. Ezt 7 ekvivalensnek találta. Van-e arról ismerete, kísérleti tapasztalata, hogy az ionfolyadék változtatása (pl. **2a** és **2b**) hogyan hat az szteroid oldhatóságára?

3. Ismeretei alapján számszerűsíthető-e az ionfolyadékok polaritása? Arra gondolok, hogy az **1b** szteroid és különböző aminok Michael-addíciós reakciójának vizsgálata során bizonyos termékeket (**5f,g,m**) nem tudott a [HDBU][OAc] ionfolyadékból extrahálni, míg a [HDBU][Lac] ionfolyadék használatával az elválasztás teljes volt. Elsőre nem gondolnám, hogy nagy polaritásbeli különbség lenne köztük, de ezek szerint mégis van.

4. A 3.1.4. fejezethez inkább megjegyzéseim lennének: az acetátion és a tiol közötti kölcsönhatásban talán pontosabb lenne hidrogénhid kialakítás helyett ugyanúgy sav-bázis kölcsönhatásról beszélni, mint a [HDBU] kation és a karbonilcsoport között. Ugyanígy, nem a tiolok, hanem a tiolátanion báziserősségi sorrendjéről beszélhetünk a 7. táblázatban megadott pKa értékek alapján.

5. Mivel magyarázza, hogy a 2-merkaptopiridin csökkent reakciókészséget mutatott?

6. A reverzibilis ionfolyadékokkal végzett munka során az extrakciót is CO₂ atmoszférában végezte? Vagy az extrakció ideje alatt még nem következik be az addukt bomlása?

Összességében úgy vélem, hogy a dolgozat igen magas színvonalú tudományos munkát képvisel. Ez vonatkozik mind a problémafelvetésre, mind pedig a téma aprólékos és nagyon alapos kidolgozására. A jelölt igen nagyszámú kísérletet végzett. Nagyon körültekintően választotta ki a megfelelő ionfolyadékokat és a reakciókörülményeket. 38 szteroidszármazékot állított elő, ezek közül 35 új vegyület. A termékek szerkezetét ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS, IR mérésekkel igazolta. A C-17 és C-16 pozícióban lévő szubsztituensek térállását HSQC, ROESY és NOESY spektrumok segítségével határozta meg.

Fontos eredményeknek tartom az alábbiakat:

1. Maksó Lilla PhD értekezésében pregnánvázas szteroidok és különböző szerkezetű aminok valamint tiolok aza- és tio-Michael-addíciós reakcióit vizsgálta ionfolyadékok jelenlétében.

2. Bizonyította, hogy az ionfolyadék nem csak oldószerként, hanem katalizátorként is szolgálhat a reakciókban.

3. Az aza-Michael reakciókban keletkező 16 α -azolil szteroidok könnyebb elkülönítése és a katalizátor visszaforgatása érdekében olyan változtatható polaritású rendszert dolgozott ki, amely egyben a reagensfelesleg újrafelhasználását is lehetővé teszi.

Az értekezés témájában 3, rangos nemzetközi folyóiratban megjelent cikk született, összesített impakt faktora 8,01, ezek közül a jelölt kettőben első szerző. E mellett még 3, az értekezéssel kapcsolatos előadásnak volt résztvevője nemzetközi konferenciákon.

A fentiek alapján úgy vélem, hogy Maksó Lilla „Ionfolyadék katalizátorok alkalmazása szteroidok szintézisében” című PhD dolgozata a fokozat megszerzéséhez szükséges feltételeknek eleget tesz. Javaslom a dolgozat benyújtását és a hivatalos eljárás lefolytatását a PhD fokozat megszerzésére.

Pécs, 2024. október 24.

Tisztelettel:



Pápayné Dr. Sár Cecília
egyetemi docens