

NAGY ENIKŐ

„Heterogén katalizátorok alkalmazása palládiumkatalizált kapcsolási és karbonilezési reakciókban”

című doktori (PhD) értekezésének bírálata

Nagy Enikő PhD-értekezésében nagy hatékonyságú és szelektív, heterogén, ionfolyadékokkal módosított felületű szilikagél hordozóra felvitt palládiumkatalizátorok, ún. SILP-katalizátorok (*supported ionic liquid phase* – rögzített ionfolyadékfázis), előállításával, valamint azok szén-szén kötések kialakítására alkalmas reakciókban (aminokarbonilezés, *Suzuki–Miyaura*-kapcsolás, *Sonogashira*-reakció) való alkalmazhatóságával kapcsolatos eredményeit összegezte, különös tekintettel a katalizátor készítési módjaira, visszaforgathatóságára, az aktív komponens (Pd) leoldódásának minimalizálására, az imidazo[1,2-*a*]piridinek és benzo[*b*]furánok – mint számos gyógyszerhatóanyag fontos építőelemeinek – előállítására, és ez utóbbiak felhasználására hibrid molekulák szintézisében. A disszertáció a Pannon Egyetem Természettudományi Központ Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoportjában készült, kapcsolódva és alapozva a kutatócsoportnak a homogén és heterogén katalízis területén elért – nemzetközileg is elismert – kutatási tapasztalataira és eredményeire.

Jelölt a dolgozat irodalmi összefoglalójában részletesen bemutatta a palládiumkatalizátorok általános jellemzőit, külön figyelmet szentelve a heterogén formában való alkalmazásukra, előállítási módjaikra, valamint ezen katalizátorok alkalmazási lehetőségeire különböző szén-szén kapcsolási reakciókban, úgymint aminokarbonilezés, *Suzuki–Miyaura*-kapcsolás, *Sonogashira*-reakció. Továbbá részletes, átfogó képet adott számos heterociklusos vegyület jelentőségéről, szintéziséről, módosítási lehetőségeiről, különös tekintettel az imidazo[1,2-*a*]piridin-, illetve a benzo[*b*]furánvázis vegyületekre, valamint az utóbbiakból előállítható hibrid molekulákról.

A kísérleti munka során átfogóan tanulmányozta a szilikagél hordozóra adszorbeált vagy kovalensen kötött ionfolyadékok (imidazolium-, foszfónium-, piridiniumion-alapú) felhasználásával készült palládiumkatalizátorok előállítási módjait, a katalitikus aktivitásukat, valamint a kemoszelektivitásukat több szén-szén kapcsolási reakcióban. A vizsgálataiban jelentős szerepet kapott a szerkezeti és a katalitikus tulajdonságok összefüggéseinek elemzése, a katalizátor stabilitásának, az aktív komponens (Pd) leoldódásának ellenőrzése, az optimális reakciókörülmények (pl. hőmérséklet, nyomás, bázis

minősége és mennyisége, oldószer) meghatározása, valamint a katalizátor visszaforgathatóságának feltételeit. Mindezekhez korszerű, műszeres módszereket alkalmazott: induktív csatolású plazma atomemissziós spektrometria (ICP-AES), FT-IR, ¹H-, ¹³C-NMR-vizsgálatok, valamint gázkromatográfiás (GC, GC-MS) és nagy felbontású tömegspektrometriás (HRMS) elemzések. A felsorolás is jelzi, hogy Nagy Enikő igen jelentős kísérleti munkát állított össze PhD-értekezésében.

A kísérletek logikus sorrendben követik egymást, és az olvasó azt érzékeli, hogy Jelölt alaposan felkészült, nagyon jó kísérletező. A Szerző szabatosan fogalmaz, ezért a dolgozat jól érthető, az eredmények bemutatása is meggyőző. Az értekezés jó kiállítású, nagy volumenű írásmű, helyesírási vagy elütési hiba viszonylag kevés fordul elő benne, van azonban néhány formai megjegyzésem:

– az összetett szavak és a vegyületek neveinek írása nem mindig követi a jelenleg érvényben lévő szabályzatot, néhány esetben előfordul pontatlan írásmód: „imidazo[1,2-*a*]piridin-karboxamidok” az imidazo[1,2-*a*]piridinkarboxamidok, „minodron sav” a minodronsav, „5-hidroxi-triptamin₄” az 5-hidroxitriptamin₄, „fenil-analagon” a fenilanalagon, „palládium veszteséget” a palládiumveszteséget, „oxigén atmoszférát” az oxigénatmoszférát, „amid-típusú” az amidtípusú, „1-butil-3-metilimidazolium-tetrafluoroborát” a 1-butil-3-metilimidazolium-tetrafluoro-borát, „1-butil-4-metilpiridinium-klorid” az 1-butil-4-metilpiridinium-klorid helyett, és még hasonlóak,

– a 28., 29., 32., 34. illetve 45. oldalon található 2.3., 2.4., 2.6., 2.9. és 2.26. ábrákon a vegyületek jelölésére szolgáló számokat (3, 4, 5, 21, 22, 55a, 56a, 57, 58) félkövér betűtípussal lett volna célszerű jelölni.

A dolgozat lényeges, új eredményeinek tartom a következő megállapításokat:

– Jelölt megállapította, hogy az általa készített három heterogén palládiumkatalizátor közül, amik hordozója adszorbeált ionfolyadékkal módosított szilikagél volt, a legígéretesebb tulajdonságokkal a piridiniumionokkal módosított hordozó felhasználásával készült katalizátor rendelkezett, mert aminokarbonilezési reakciókban kiváló aktivitást és szelektivitást biztosított a visszaforgatása során is. Igazolta továbbá, hogy az ionfolyadék az alkalmazott körülmények között leoldódik a felületről, ami jelentős palládiumveszteséget okozott.

– Szerző a heterogén katalizátor stabilitásának javítása érdekében az ionfolyadékok kovalens rögzítésével további három katalizátort állított elő. Az imidazolium-, foszfónium-, valamint piridiniumionokat tartalmazó katalizátorok közül az utóbbi felhasználá-

lásakor tapasztalta a legkiemelkedőbb aktivitást és szelektivitást több egymást követő körben is, valamint a palládium leoldódása is minimális volt: az első körben 0,2%, míg a továbbiakban is 0,13% alatt maradt.

– Különböző szerkezetű imidazo[1,2-*a*]piridin-vázás vegyületek szintézisét, illetve továbbalakítását hajtotta végre háromlépéses reakcióúton. Ehhez először 2-aminopiridin-származékok jódozásával 2-amino-5-jódpiridinhez, 2-amino-5-bróm-3-jódpiridinhez és 2-amino-3-jód-5-nitropiridinhez jutott 51%-os, 79%-os, valamint 90%-os hozamokkal. Az imidazo[1,2-*a*]piridin-gyűrű kialakításakor megállapította, hogy a jódszubsztituenst nem tartalmazó 2-aminopiridinek változatos körülmények között, könnyen gyűrűzárási reakcióba vihetőek, viszont a jódtartalmú analogonjaik átalakítása nehezebb. Két imidazo[1,2-*a*]piridin-származékot gyenge (30–41%), további hármat pedig jó hozammal (84–91%) állított elő.

– A jódtartalmú imidazo[1,2-*a*]piridin-származékok aminokarbonilezési reakcióit a **CAT-6** jelű heterogén Pd-katalizátor jelenlétében vizsgálva azt találta, hogy a dikarbonilezéshez az alacsonyabb hőmérséklet–nagyobb nyomás (100 °C, 30 bar) együttese, valamint DMF oldószer és trietil-amin bázis alkalmazása bizonyult optimálisnak, ráadásul a katalizátor tíz körben aktivitáscsökkenés nélkül visszaforgatható volt. Bizonyította, hogy a hőmérséklet növelése és a nyomás csökkentése, valamint az oldószer és a bázis cseréje toluolra és DBU-ra az amidképződés irányába tolja el a szelektivitást. Kivételt képeztek az aromás amint tartalmazó reakciók, ahol a termék minden esetben a monokarbonilezett származék volt. Megállapította a 8-jód-imidazo[1,2-*a*]piridinek aminokarbonilezése során, hogy a ketoamid-típusú termék kialakítása a körülmények változtatásával, még alifás aminok esetén, sem volt megvalósítható. Összesen 17 aminokarbonilezett származékot – 12 amidot és 5 ketoamidot – állított elő jó hozammal (64–91%).

– Szerző sikerrel alkalmazta a **CAT-6** jelű heterogén Pd-katalizátort a 2-fenil-3-jódbenzo[*b*]furán átalakítására is egyszerűbb szerkezetű aminok, acetilének és boronsavak jelenlétében, és így bizonyította, hogy ez a katalizátor nem csak aminokarbonilezésben, de *Suzuki*- és *Sonogashira*-kapcsolásban is kiválóan alkalmazható. A jódbenzo[*b*]furán-származék és a propargil-amin aminokarbonilezési reakciójában kiváló átalakulást és hozamot ért el tíz egymást követő körben. Az találta továbbá, hogy *Suzuki*-reakcióban etanol/víz oldószerkelegy és kálium-karbonát bázis biztosította az optimális reakciókörülményeket, ami a fémleoldódás minimalizálását (0,1–0,9%) is elősegítette, és így a katalizátor visszaforgatására is kiváló lehetőség adódott. A módszert kilenc különböző

arilbenzo[*b*]furán-származék kialakításában alkalmazta, a hozam 80–95% volt. A *Sonogashira*-reakcióban – kálium-acetát bázis jelenlétében és 100 °C-on – érte el a legjobb eredményeket. Megállapította, hogy a réz-jodid kokatalizátor jelenlétében és távollétében végrehajtott kísérletek során a kokatalizátor hiánya hosszabb reakcióidőt igényelt a teljes átalakulás eléréséhez, viszont ezen körülmény előnyösebb a **CAT-6** jelű Pd-katalizátor stabilitása, visszaforgatása és a palládiumleoldódás szempontjából is (1–2%). Ezzel a módszerrel tíz alkinilbenzo[*b*]furán-származékot állított elő 50–92%-os hozamokkal.

– Jelölt igazolta, hogy a **CAT-6** jelű Pd-katalizátor felhasználható hibrid molekulák előállítására is. Három vegyület esetén sikeresen kombinálta a benzo[*b*]furánvázat és a ferrocenilcsoportot. Palládium-, majd rézkatalizált reakciókat alkalmazva egy benzo[*b*]furán-triazol és két benzo[*b*]furán-triazol-ferrocén hibridet is szintetizált. A molekulák biológiai aktivitást mutattak humán emlőrákos sejtvonalakon (MCF7, MDAMB-231), és az eredmények alapján megállapította, hogy a ferrocenilcsoporton kívül az amid- és triazolilcsoportok is jelentősen hozzájárultak a biológiai hatáshoz.

A dolgozat átnézése közben Bírálóban néhány kérdés, illetve megjegyzés is megfogalmazódott:

– Szerző a 10. oldalon kifejti, hogy *„Mindez új kihívás elé állította a kutatókat: a heterogén katalizátorok fejlesztésének jelentősége egyértelművé vált. Ezek jelentenek megoldást a katalizátor visszaforgatására, mely gazdasági megfontolásból kedvező; ezenfelül a fémszennyezés minimalizálására adnak lehetőséget, mely a gyógyszerkémiail szempontról előnyös.”*, azonban a gyógyszeriparban problémás a katalizátorok visszaforgatása a szigorú minőségbiztosítási előírások (GMP) miatt. Bár ez a módszer tényleg csökkenti a fajlagos költségeket, sajnos nem mindig megoldható. Mi a véleménye erről az ellentmondásról?


– A 46. oldalon Szerző ezt írja a **CAT-6** jelű katalizátor visszaforgatásáról: *„A ketoamid képződésének kedvező körülmények között (100 °C hőmérsékleten, 30 bar nyomáson, DMF/trietil-amin rendszerrel alkalmazva) teszteltem azt is, hogy a **CAT-6** katalizátor többször felhasználható-e. A fenti ábra (2.26. ábra) jól szemlélteti, hogy a katalizátor tíz körön keresztül nem veszített aktivitásából, illetve a szelektivitás is állandónak mondható.”*, de a 2.26. ábrán jól kivehető, hogy a 6. körben az amidtermék aránya mintegy 10%, ami sem előtte (1–5. kör), sem utána (7–10. kör) nem volt ilyen nagy. Mi lehet ennek az oka?

– A 67. oldalon Szerző ezt írja a **CAT-7** jelű katalizátor készítésével kapcsolatban: „*N*-metilimidazol (**10**) és 1-(klórmetil)-4-vinilbenzol (**85**) reakciójában kialakítottam egy ionfolyadékot (**86**), majd ezt egy polimerizációs reakció segítségével szilika felületére vittem fel, így nyerve a hordozót (**87**). Erre rögzítettem a katalitikusan aktív fémet, a rezet (**2.45. ábra**).”, és bár a 2.45. ábrán szerepel ennek a katalizátornak a feltételezett szerkezete (**88**-as jelű „vegyület”), még informatívabb lett volna, ha röviden ismerteti a réz kapcsolódási módját, és hivatkozik a katalizátor jelölésére, azaz a **88**-as számra a szövegben.

– A 83. oldalon az **50**-es jelű termék széles olvadásponttartománnyal rendelkezik (134–146 °C), ami nem megszokott egy tiszta anyag esetében. Mi lehet ennek az oka?

Összegezve a véleményemet, a dolgozatot igen értékes munkának tartom, ami számos új felismeréssel és részlettel gazdagítja tudásunkat a heterogén, ionfolyadékokkal módosított felületű szilikagél hordozóra felvitt Pd-katalizátorok alkalmazhatóságáról szén-szén kapcsolási reakciókban (aminokarbonilezés, *Sonogashira*-reakció, *Suzuki-Miyaura*-kapcsolás), valamint azok szerkezeti tulajdonságairól, aktivitásukról és kemo szelektivitásukról. Jelentős eredménynek értékelem, hogy a kísérleti munkából megjelent három közleményt rangos nemzetközi folyóiratokban (*RSC Advances*, *Inorganics*, *Synthesis*) közöltek, valamint Jelölt több nemzetközi és hazai konferencián számolt be munkájáról. Nagy Enikő dolgozata, a leírt kísérleti munka és megállapításai eleget tesznek a Pannon Egyetem Kémia és Környezettudományi Doktori Iskolának a PhD-fokozat elnyerésére támasztott követelményeinek. A tézispontokat elfogadom, azokat új tudományos eredményeknek értékelem. Mindezek alapján az értekezést *elfogadásra javaslom*, valamint támogatom a nyilvános vita kitűzését, és a sikeres védést követően a PhD-fokozat odaítélését.

Budapest, 2024. október 21.


Hegedűs László, PhD
habilitált egyetemi docens
tanszékvezető