



Pannon Egyetem

Mérnöki Kar

Természettudományi Központ

Válasz Dr. habil. Hegedűs László bírálataira

Köszönettel tartozom Dr. habil. Hegedűs Lászlónak, hogy elvállalta doktori dolgozatom bírálatát. Nagyon hálás vagyok, hogy az értekezésem részletekbe menően átolvasta, illetve szeretném megköszönni a Bírálat gondolatébresztő kérdéseit és dicsérő szavait is.

A bírálatban szereplő megjegyzésekre és kérdésekre válaszaim a következők:

1) 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.

Magam is jobbnak találtam volna a félkövér jelölést, de az Excel-ben nem találtam lehetőséget arra, hogy a jelmagyarázatban a félkövér betűk is megjelenjenek.

2) 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?

Véleményem szerint az iparban alkalmazott technológiák folyamatosan változnak, fejlődnek, szem előtt tartva a költségek minimalizálását, továbbá manapság egyre inkább előtérbe helyeződik a környezetterhelés csökkentése is. Ha egy új módszer kifejezett előnyökkel bír, akkor a szigorú minőségbiztosítási előírásokkal járó kényelmetlenségek ellenére is lehet létjogosultsága. Tudomásom szerint egyes heterogén katalizátorok (pl.: a Pd/C) gyógyszeripari alkalmazásban állnak a szigorú GMP előírások ellenére is. Bár jelenleg a validálás és a szigorú minőségi ellenőrzések költségei miatt valóban nem elterjedt a heterogén katalizátorok felhasználása a gyógyszeriparban, de a fémek árának folyamatos növekedése még inkább előtérbe helyezheti újabb és újabb megoldások bevezetését. Ugyan az

Pannon Egyetem • University of Pannonia

Mérnöki Kar – Természettudományi Központ

8200 Veszprém, Egyetem utca 10.



Pannon Egyetem

Mérnöki Kar

Természettudományi Központ

ionfolyadékokkal módosított hordozót tartalmazó katalizátorok fejlesztése még nem tart a gyógyszeripari felhasználásnál, kutatásaim jó alapot jelenthetnek, hogy az ilyen és hasonló rendszereket jobban megértsük és továbbfejleszthessük.

Mindemellett fontos kiemelni a heterogén katalizátorok további előnyeit, hiszen a katalizátor elkülönítése egyszerűbb, illetve a nyerstelem palládiumtartalma szintén minimálisra szorítható, abban az esetben is, ha a katalizátort nem forgatjuk vissza.

Forrás: Hagen, J. Industrial catalysis: a practical approach. CHAPTER 8: Heterogeneously Catalyzed Processes in Industry, John Wiley & Sons, 2015, 261–298. doi: 10.1002/9783527684625.ch8

Economidou, M., Mistry, N., Wheelhouse, K. M., & Lindsay, D. M. Palladium extraction following metal-catalyzed reactions: recent advances and applications in the pharmaceutical industry. Organic Process Research & Development, 2023, 27(9), 1585-1615. doi: 10.1021/acs.oprd.3c00210

3) A 46. oldalon Szerző ezt írja a **CAT-6** jelű katalizátor visszaforgatásáról vonatkozóan a 6-jódimidazopiridin aminokarbonilezésében: „*A ketoamid képződésének kedvező körülmények között (100 °C hőmérsékleten, 30 bar nyomáson, DMF/trietil-amin rendszert 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?

Elképzeltető, hogy a mérés során valamilyen technikai hiba történt, az aminokarbonilezési reakciók során alkalmazott autoklávok ugyanis nem szabályozhatóak. A jó vagy rossz keveredés nem látható, a megfelelő hőmérsékletet olajfürdő segítségével biztosítottam, így a reakcióelegy felmelegedésének sebességében is előfordulhat némi eltérés az egyes körökben. Továbbá az sem kizárt, hogy az autoklávot nem zártam le megfelelően, ezáltal a 30 bar CO nyomás a 7 órás reakcióidő alatt kicsit csökkenhetett.

4) 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*

Pannon Egyetem • University of Pannonia

Mérnöki Kar – Természettudományi Központ

8200 Veszprém, Egyetem utca 10.



Pannon Egyetem

Mérnöki Kar

Természettudományi Központ

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.

Teljes mértékben egyetértek a Bíráló javaslatával, valóban informatívabb a következő megfogalmazás: A hordozón (87) jelenlévő imidazoliumion enyhén savas protonját erős bázissal leszakítva egy *N*-heterociklusos karbén kialakulása valószínűsíthető, mely a rézhez koordinálódva eredményezte a Cu-NHC komplexet tartalmazó CAT-7 katalizátort (88). Ezen katalizátor esetében – az imidazoliumiont tartalmazó hordozókon kialakított Pd-katalizátorokkal ellentétben – sikerült alátámasztani a komplex jelenlétét a felületen, Raman-spektroszkópiás mérések és kvantumkémiai számítások alapján.

5) 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?

Egyes vegyületek tisztításán a dolgozat elkészítésével párhuzamosan még dolgoztunk, ugyanis az NMR mérések arra engedtek következtetni, hogy az oldószert nem sikerült maradéktalanul eltávolítani a tiszta termékektől. Az 50-es jelű termék olvadáspontja sikeres tisztítást követően 134–136 °C-nak adódott.

Köszönöm Dr. habil. Hegedűs László Docens Úrnak a bírálói munkáját, továbbá hogy észrevételeivel, tanácsaival hozzájárult munkám színvonalának emeléséhez.

Veszprém, 2024. november 15.

Nagy Enikő

Nagy Enikő

doktorjelölt

Pannon Egyetem • University of Pannonia

Mérnöki Kar – Természettudományi Központ

8200 Veszprém, Egyetem utca 10.