

## **Bírálat**

### **Császár Zsófia**

#### **„Királis aminoalkil-foszfin ligandumok szintézise, koordinációs és katalitikus tulajdonságainak vizsgálata”**

#### *című értekezés bírálata*

A szerves kémia kiemelt jelentőségű feladatai között van a számos ipari területen alkalmazott királis anyagok előállítása optikailag tiszta formában. Napjainkban a hatékonyság, gazdaságosság és fenntarthatóság növelésének érdekében gyakran aszimmetrikus katalitikus reakciókat használnak királis vegyületek kinyerésére. Ezen eljárások során királis katalizátorok alkalmazásával jelentősen csökkenthető a felhasznált, sokszor költséges optikailag tiszta segédanyagok mennyisége. A változatos sztereoszelektív katalizátorok fejlesztésének köszönhetően, mára már számos szerves reakciót sikerült enantioszelektíven megvalósítani. Az e célra használt katalizátorok jelentős része optikailag tiszta ligandumot tartalmazó fémkomplex, kiegészülve az egyre inkább elterjedt királis organokatalizátorokkal. Új királis katalizátorok fejlesztése a fémkomplexekben alkalmazott ligandumok finomhangolásával rendkívüli jelentőségű, hiszen ezek gyakran lehetővé tehetik a reakciók sebességének további növelését, a szükséges katalizátormennyiség csökkentését és sok esetben az elért enantioszelektivitás növelését. Ezek alapján egyértelmű, hogy a leírt kutatás témaválasztása korszerű, sok szempontból kiemelkedő jelentőségű és nagy érdeklődésre tarthat számot.

Az értekezésben összefoglalt munka kiemelkedő, új eredményeken alapul. Ezt bizonyítja, hogy az alapjául szolgáló eredmények a tudományterület elismert nemzetközi folyóirataiban négy közleményben jelentek meg, amelyek közül a Jelölt háromban elsőszerző. Ezek összesített hatástényezője meghaladja a 9,5-öt. Ugyanakkor, a Jelölt további tizennégy közlemény társszerzője, amiből ötben ugyancsak az értekezés témájához kapcsolódó eredmények láttak napvilágot. E tudományos munkásság kimagasló, ami bizonyítja a Jelölt szakmai sokoldalúságát és elhivatottságát. Az értekezésben összefoglalt eredményeit hat nemzetközi és két hazai szakmai konferencián illetve előadózóként is bemutatta. Az előzőek alapján a Jelölt az értekezés témájával kapcsolatos és egyéb publikációs tevékenysége jelentősen meghaladja a Pannon Egyetem Doktori szabályzatában, a Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskolában kutató hallgatók számára előírt publikációs követelményeket.

A kiválóan megírt és szépen szerkesztett értekezés összesen 142 oldalas, szerkezete követi a hagyományos doktori értekezéseket, azaz tartalmaz három nyelven írt egy-egy oldalas összefoglalót, másfél oldalas bevezetést és célkitűzést, 32 oldalas irodalmi áttekintést, 53 oldalas eredmények és értékelésük fejezetet, 30 oldalas kísérleti részt, két oldalas

---

összefoglalást, 3-3 oldalban a magyar és angol nyelvű tézispontokat, az értekezés alapjául szolgáló és a témájához kapcsolódó saját közlemények listáját, végül 6 oldalas irodalomjegyzéket.

Az irodalmi áttekintés jól összeállított része a dolgozatnak, amelyben az olvasó részletes képet kap a Jelölt által tanulmányozott palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókról, vagyis a reakció elfogadott mechanizmusáról, a reakciókban használt változatos kiindulási anyagokról, a lehetséges izomerizációs folyamatokról és a kiváló eredményeket szolgáltatató illetve a dolgozat témájához szorosan kapcsolódó királis ligandumokról. Ebben az alfejezetben részletes leírást találunk a P,N-típusú ligandumok alkalmazásáról ezekben a reakciókban, külön kitérve a sztereogén foszfor vagy/és nitrogénatommal rendelkező ligandumokkal kapott eredményekre, ez utóbbiak áttekintése nélkülözhetetlen, mivel ilyen típusú ligandumok előállítására, palládiumkomplexeinek jellemzése és alkalmazása volt a munka célja.

Az eredmények és értékelésük alfejezeteiben megtalálhatók az optikailag tiszta aminoszfin típusú ligandumok előállításának módszerei, ezek palládium-dikloro és palládium-1,3-difenilallil komplexeinek előállítása és jellemzése NMR spektroszkópiai és röntgenkristallográfiás vizsgálatokkal, valamint elméleti kémiai számításokkal, majd a ligandumok alkalmazása palládium katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű alkilezési és aminálási reakciókban. Ez a fejezet is szépen szerkesztett, a jól alátámasztott következtetéseket megfelelő ábrákkal illusztrálta.

A kísérleti részben mind a ligandumok és a komplexek előállítása, mind a katalitikus reakciók kivitelezése megfelelő részletességgel megtalálható, kiegészítve a kinyert anyagok jellemzéseivel. A továbbiakban, az összefoglalásban a munka főbb eredményeit tömören és lényegre törően ismertette, majd a tézispontokban is jól kiemelte az elért új eredményeket. Végül az irodalomjegyzék fejezetben 109 hivatkozás található, amelyek egy része többszörös, így valójában sokkal több irodalmi előzmény feldolgozásával készült a dolgozat. Ezek a hivatkozások jól mutatják, hogy a Jelölt ismeri a szakterület irodalmát és ezeket az ismereteket felhasználta a kísérletek tervezésében és eredményeinek értelmezésében. A dolgozatban csupán pár apróbb formázási hiba található, ezek szinte észre sem vehetők. Az értekezésben található ábrák, táblázatok egyértelműek és szépen szerkesztettek. A dolgozat stílusa jó, az olvasó könnyen követi a gondolatmenetet.

A dolgozat olvasását követően csupán néhány kérdésem merült fel, amire várom a Jelölt válaszait.

1) Munkája során előállított három királis N-szubsztituenszt tartalmazó anyagot (**L10**, **L11** és **L12**), amelyekkel jó, illetve egy esetben kiváló enantioszelektivitást ért el dimetil-malonát reakciójában, valamint piperidin reakciójában **L10** használatával. Véleménye szerint ezek az eredmények mennyire tulajdoníthatók a váz kiralitásának és mennyire a királis szubsztituensnek? Végzett-e kísérleteket olyan ligandummal, amelynek váza nem volt királis, illetve ha nem, milyen eredményre számít ez esetben? Van-e olyan irodalmi előzmény, amely erre a kérdésre választ adhat?

---

2) Az előző kérdéshez kapcsolódóan, az allil-helyzetű aminálások vizsgálata során használt-e benzilamin helyett optikailag tiszta  $\alpha$ -metil-benzilamint ((*R*)- vagy (*S*)-1-fenil-etilamint) nukleofilként, és amennyiben nem van-e erre irodalmi előzmény, illetve számít-e ezeben az esetekben sztereoselektivitás (azaz ezekkel az optikailag tiszta aminokkal, diasztereoselektivitás) növekedésre a benzilaminnal elért enantioszelektivitáshoz képest?

3) A tárgyalt P,N-típusú ligandumok komplexképző sajátosságai rendkívül bonyolultak, amint azt a dolgozatban bemutatott irodalmi rész is bizonyítja. Erre egy kiemelkedő példa a Nakamura és munkatársai által vizsgált ligandum, amit a 32. ábrán mutatott be. Bár nem tartozik a saját munkájához, mivel magyarázza, hogy ebben az esetben, annak ellenére, hogy a komplex két diasztereomerének aránya nem az N-szubsztituens méretével arányosan változik, a nitrogén konfigurációját a szubsztituensek közötti kölcsönhatással magyarázták? Adtak-e a szerzők erre magyarázatot?

4) A két optikailag tiszta N-1-fenil-etilamin szubsztituens tartalmazó ligandum (**L10** és **L11**) komplexképzésének vizsgálata során kiderítette, hogy míg az egyik (**L10**) esetében hattagú kelátgyűrű alakul ki, addig a másik (**L11**) egy dinukleáris, 12-tagú gyűrűt tartalmazó komplexet adott. Mivel magyarázza, hogy ennyire eltérő komplexképző tulajdonságok ellenére az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakcióban a két komplex viszonylag közeli enantioszelektivitást eredményezett (96 és 84 %)? Megpróbált-e az 1,3-difenilallil komplexet előállítani az **L11** ligandum használatával, és amennyiben nem mit gondol milyen szerkezet alakul ki ez esetben és ez magyarázatot adhat-e a fenti kérdésre?

5) A C-nukleofil szerkezetének tanulmányozásához csak szimmetrikus reaktánsokat használt. Milyen eredményekre számít nem szimmetrikus C-nukleofilek esetében, például etil acetoacetát használatakor. Irodalmi ismeretei alapján diasztereoselektív-e a reakció? Véleménye szerint hogyan befolyásolná a diasztereoselektivitást a ligandum N-szubsztituense és a saját maga által előállított és vizsgált ligandum közül melyikkel gondolja, hogy a legjobb eredmények kaphatók.

6) Az aszimmetrikus allil-helyzetű aminálás vizsgálatakor kiderítette, hogy  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  bázis alkalmazása néhány amin reakciójában a sebesség növelése mellett jelentős enantiomer felesleg növekedést is eredményezett. Végzett-e kísérleteket  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  alkalmazásával a gyorsan lejátszódó gyűrűs aminokkal is, számít-e ezekben a reakciókban is enantioszelektivitás növekedésre? Ugyan ezek a reakciók rövid idő alatt teljesen lejátszódtak, elképzelhető-e, hogy a bázis használata lehetővé teheti hasonlóan jó eredmények elérését a katalizátor mennyiségének csökkentése mellett is?

7) Vizsgálta-e, hogy milyen hatással van az általa kimutatott eltérő komplexképző tulajdonsága az **L10** és **L11** ligandumoknak az aminálási reakció eredményeire?

8) Figyelemre méltó a kiperparált palládium komplex kiemelkedő aktivitása az aszimmetrikus allil-helyzetű aminálási reakciókban, ami sajnos enantioszelektivitás-csökkenéssel járt. Van-e elképzelése arról, hogy ilyen körülmények között hogyan lehetne megtartani, vagy megközelíteni az oldószerben elérhető enantiomer felesleg értékeket? Lehet-e erre megoldás bázis alkalmazása és ha igen milyen bázis, illetve az amin reaktáns mennyiségének csökkentése? Vizsgálta-e, hogy a kiperparált allil-komplex milyen

---

eredményeket ad oldószerben végzett reakciókban?

9) Talán érdekes lett volna előállítani P-királis és N-sztereogén donor atomokat tartalmazó ligandumokat is. Hogyan állítana elő ilyen ligandumokat megtartva a ligandum pentán-2,4-diil vázát illetve várna-e az ilyen ligandumokkal képzett komplexek használatával javulást az enantioszelektivitásban valamelyik tesztreakcióban?

Végül a kérdésekre adott válaszoktól függetlenül, a fentiek alapján az olvasó számára világossá válik, hogy a Jelölt jól megtervezett, széleskörű és eredményes kutatómunkájának köszönhetően a kitűzött céljait sikerült teljesíteni. Ezt egyrészt a vonatkozó szakirodalom alapos ismeretével, a korszerű vizsgálati módszerek helyes megválasztásával és az elért eredmények aprólékos feldolgozásával és értelmezésével érte el. A munkájából megjelent közlemények bizonyítják, hogy eredményei nemzetközi szinten is érdeklődésre tartanak számot. Az eredményeket, amelyeket értekezésében bemutatott és a tézisekben összefoglalt jelentős új eredményeknek ismerem el, amelyek előrelépést jelentenek az aszimmetrikus katalitikus reakciók kutatásában. Mindezek alapján a PhD munkát elfogadásra javaslom.

Szöllősi György

Szeged, 2024. szeptember 9.

Szöllősi György, DSc  
tudományos tanácsadó  
HUN-REN-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport