

Bírálat

Császár Zsófia: „KIRÁLIS AMINOALKIL-FOSZFIN LIGANDUMOK SZINTÉZISE, KOORDINÁCIÓS ÉS KATALITIKUS TULAJDONSÁGAINAK VIZSGÁLATA” című Ph.D. értekezéséről

Császár Zsófia a doktori munkáját a Pannon Egyetem Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskolában, a Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoportban készítette Dr Bakos József Professor Emeritus témavezetésével. Munkája során 14 új, sztereogén nitrogénatommal rendelkező, királis foszfin-amin típusú ligandumot állított elő. Tanulmányozta e vegyületek koordinációs tulajdonságait palládium(II)-komplexeiken keresztül, melyeket röntgendiffrakciós, spektroszkópiai és kvantumkémiai módszerekkel jellemezett. Ezt követően a ligandumokat Pd-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban alkalmazta.

Munkájának célkitűzései a következőképpen foglalhatók össze:

Az enantioszelektív katalitikus rendszerek fejlesztése a mai napig intenzíven művelt kutatási terület. Olyan nagy hatékonyságú katalitikus rendszer kidolgozását tervezte, mellyel kiváló aktivitás és enantioszelektivitás érhető el palládium-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban. Ehhez királis alkánciklohexil-vázzal rendelkező, kétfogú foszfin-amin (P,N) típusú katalizátor-módosító ligandumok előállítását kívánta végrehajtani és az így szintetizált vegyületek szerkezetét, valamint katalitikus tulajdonságait vizsgálni Pd-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban. A ligandumok palládium-komplexeinek szintézise és NMR spektroszkópiai, röntgendiffrakciós és kvantumkémiai módszerekkel történő vizsgálata, szerkezetük felderítése szolgált a ligandumok katalitikus reakcióban betöltött szerepének magyarázatára. A moduláris szerkezetű P,N-ligandumok koordinációs tulajdonságainak felderítésével összefüggést kívánt meghatározni a palládium-komplexei szerkezetére és katalitikus aktivitására/szelektivitására között. Kutatásainak tudományos eredményei mellett gyakorlati jelentősége is lehet, ez utóbbi a szerves szintetikus vegyipar, elsősorban a gyógyszeripar területén hasznosulhat.

A témaválasztás időszerű, mert nagy igény van sztereoszelektív, ezen belül is az enantioszelektív szintézisekre. A gyógyszerek jelentős része királis vegyület, ezeknek többnyire csak az enantiomertiszta változatát lehet forgalomba hozni. Előállításukban a leginkább hatékony módszerek az enantioszelektív katalitikus reakciók, amelyekben a katalizátorral bevitt királis információt meg lehet sokszorozni. Jelölt munkája erre irányult, beilleszkedve a kutatóhely ilyen irányú több évtizedes, nemzetközileg elismert tevékenységébe.

A dolgozatban ismertetett kutatómunka, mind minőségében, mind mennyiségét tekintve elismerésre méltó. 14 új, sztereogén nitrogénatommal rendelkező, királis foszfin-amin típusú ligandumot állított elő, ezek szerkezetét NMR, röntgendiffrakciós mérésekkel és kvantumkémiai számításokkal meghatározta és Pd-katalizált aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciókban alkalmazta, egyes reakciókban kiváló hozamot és enantioszelektivitást elérve.

A dolgozat 142 oldal terjedelmű, arányos felépítésű. Az irodalmi rész 32 oldalas. A leírások, a csoportosítás akár egy könyvfejezetként is megállná a helyét. A témában jártas olvasó számára rövidebb is lehetne a teljes tématerületet leíró rész, a végén

hangsúlyozva a saját munkájához kapcsolódó részeket, utalva a célkitűzésekre és az indoklásukra.

Az irodalmi fejezet szinte kizárólag a P,N kétfogú ligandumok aszimmetrikus allil helyzetű szubsztitúciós reakciókban mutatott eredményeit taglalja. Csupán egy helyen történik említés az adott ligandum szintézisének nehézségeiről. Holott nagyon fontos lenne főleg a gyakorlati alkalmazhatóság szempontjából, hogy milyen szintézis utakon, milyen kiindulási anyagokból lehetett az irodalomban leírt ligandumokat szintetizálni optikailag tiszta formában. Így lehetne a hasznosságukat is megítélni, nemcsak a hozamokat és a sztereokémiai eredményeiket.

Egy további szempont emellett, hogy a jelölt által alkalmazott ligandum szintézis módszereket össze tudjuk hasonlítani a többi lehetséges eljárással. A dolgozat terjedelmének növelését elkerülendő, lehetséges lenne táblázatos formában ezeket az adatokat összeállítani.

A következő fejezet, a szerves kémiai dolgozatoknál szokásos módon, az Eredmények és értékelésük rész, 53 oldal terjedelemben. Az alfejezetek a „Foszfín-amin ligandumok szintézise”, „A P,N-ligandumok palládium-dikloro komplexeinek vizsgálata”, „Aszimmetrikus allil-helyzetű alkilezési reakciók”, majd az „Enantioszelektív allil-helyzetű aminálás”. A fejezet nagy gonddal, színvonalasan megírt, az olvasó jól tudja követni a gondolatmenetet, így a következtetésekben is egyetért a jelölttel. A reakciók fontos paramétereit vizsgálta, így jutott el a legkedvezőbb kivitelezési módokhoz, ennek eredménye a már említett nagy hozam és enantioszelektivitás egyes esetekben. Ezeknek a magyarázatát is megadta. A vizsgálati módszerek közül kiemelkedik az NMR spektroszkópia, ami a homogén katalizátorként szolgáló komplexek kémiájában nélkülözhetetlen. Kiemelendő, hogy az NMR, a röntgendiffrakciós vizsgálatok és a kvantumkémiai számítások eredményeit együttesen értékelve szemléletes magyarázatokat adott a katalizátor komplexek szerkezete és katalitikus tulajdonságai közötti összefüggésekre. A mérések kiértékelésében és a belőlük levonható, a vizsgált vegyületek szerkezetére vonatkozó információk sokaságában jól eligazodik, érvelései megalapozottak, még a tématerületen kevésbé járatos olvasó számára is követhetőek és érthetőek.

A katalitikus reakciók eredményeit a jelölt a komplexek szerkezetéről kapott információkkal összefüggésbe tudta hozni. Az érvelések megalapozták a fejezet végén (96. oldal) leírt következtetéseket, amiket teljes mértékben elfogadok.

A kísérleti rész 30 oldalas, tartalmazza a kísérletekhez felhasznált anyagokat, a vizsgálati módszerek (NMR, IR, tömegspektrometria, HPLC, elemanalízis), eszközök rövid leírását. Részletesen ismerteti a szintéziseket, a kapott termékek jellemzőivel együtt, végül pedig a katalitikus reakciókat és az eredményeiket. Az összes leírás pontos, a kísérletek ezek alapján avatott szakember számára reprodukálhatóak (természetesen a speciális felszerelések is szükségesek).

A 127. oldalon van a másfél oldalas összefoglalás, ami jól fogalmazott, tömören tartalmazza az elvégzett munkát és az eredményeket, utalva a fontosabb következtetésekre.

Megjegyzések:

- 1) 10. oldal. 2. bek., 2. sor. sztereokémiai összetétele, lenne az összetétele helyett.
- 2) 57. oldal. A hidrogénatomokat szerző nem tüntette fel a röntgenkristallográfiás felvételeken a jobb áttekinthetőség kedvéért. Ezt elegendő lett volna egy helyen megjegyezni, értelmezendő az összes ilyen ábrára.
- 3) A N szubsztituens izopropil, tercier-butil és adamantil csoportot tartalmazó komplexek enantioszelektivitásbeli különbségét megmagyarázza, azzal, hogy a két utóbbi gátolja a nitrogénhez való koordinációját a Pd atomnak, ezért csökken az adott

komplexek merevsége. Ezt a vonatkozó összefoglalásbeli és tézisponti megfogalmazásokban célszerű lenne kiemelni: a N atom szubsztituensének van optimális mérete, az izopropil jó, a tercier-butil és adamantil már túl nagyok, gátolják a N-Pd koordinációt.

4) A 128. oldal utolsó mondatába beszúrnám, hogy ugyan az aktivitás kiemelkedő, viszont az enantioszelektivitás kisebb az oldószermentes, nagyobb amin koncentrációjú reakcióban.

5) A 130-131. oldalon a 6. tézis utolsó mondatát átfoglalnám a pontosítás végett: a jobb enantioszelektivitást az optimális szubsztituens méret biztosítja.

6) A 131. oldalon a 7. tézisben ezt írnám: oldószermentes körülmények között kiemelkedő aktivitással, viszont kisebb enantioszelektivitással ment végbe a reakció.

Az új tudományos eredményeket 7 tézisben foglalta össze. A számos eredmény közül azt emelném ki, hogy szisztematikus munkával ki tudta választani azokat a királis ligandumokat, amelyekkel jó hozammal és enantioszelektivitással lehetett egyes Pd katalizált allil helyzetű szubsztitúciós reakciókat megvalósítani. Érdemes lenne javaslatot tenni olyan reakciókra (szubsztrátumokra és reagensekre), amelyekkel a gyakorlati hasznosítás területén el lehetne indulni.

A jelölt az eredményeit jó impakt faktoral rendelkező, külföldi folyóiratokban 4 közvetlenül a disszertációhoz kötődő cikkben, 8 tudományos előadásban és két további közleményben publikálta. Ezzel a doktori iskola fokozatszerzési követelményeinek eleget tett.

A dolgozatban elírások, hibák szinte alig fordulnak elő. Jelölt az előbírálókatban javasolt változtatásokat átvezette a disszertáció végleges változatában.

A dolgozat jól szerkesztett, külalakja tetszetős. A táblázatok, ábrák jól áttekinthetőek. A ligandumok palládium-komplexeiről készült röntgendiffrakciós felvételek ábrái is szemléletesek, jól segítik a szöveges elemzést.

Az angol és német nyelvű szövegrészek megítélésem szerint pontosak, nyelvi szempontból jók.

A magyar és angol nyelvű tézisfüzetek tartalmazzák a fontosabb információkat, megfelelnek a doktori iskola előírásainak.

Összefoglalva az eddigieket, **Császár Zsófia** dolgozata színvonalas munka, jelentős új tudományos eredményeket tartalmaz. Ezek mindegyikét elfogadom. A munka megfelel a PhD fokozat megszerzéséhez, a PE Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskola szabályzatában leírtaknak. Ennek megfelelően javaslom a nyilvános vita kitűzését és sikeres védelem esetén a PhD fokozat adományozását.

Budapest, 2024 08 28.



Dr Tungler Antal
az MTA doktora
emeritus kutató professzor