

BÍRÁLAT

Hell Zoltán "*Heterogén katalizátorok alkalmazása szerves kémiai reakciókban*" című MTA doktori értekezéséről

A természetes eredetű ásványi savak és bázisok alkalmazása szelektív szerves kémiai szintézisekben mind tudományos, mind gyakorlati szempontból jelentős. Az értekezés egy része az u.n. „zöld kémia” területére esik, és eredményes művelése jelentősnek tűnik a tudomány, közelebbről a kémia társadalmi megítélése szempontjából is.

Az értekezés esztétikus kivitelezésű, a táblázatok jól áttekinthetők, és az ábrák is szépen kivitelezettek. Az értekezés 136 oldal terjedelmű, 298 irodalmi hivatkozással, 4 oldalas összefoglalással, 17 tézisponttal, 23 tézisekhez tarozó közlemények felsorolásával. Az 58 táblázat és 58 ábra, a meglehetősen nagyszámú, 19 szerves kémiai reakció vizsgálata jelzi, hogy a jelölt óriási munkát végzett. A heterogén katalitikus rendszerben végrehajtott reakciók három területre sorolhatók: (i) gyengén savas karakterű, természetes klinoptilolit-alapú, mikropórusos zeolitok alkalmazása vízkilépéssel járó reakciókban, (ii) réteges kettős hidroxid (hidrotalcit) bázikus katalizátorok alkalmazása karbanion intermedieren keresztül lejátszódó reakciókban, (iii) és végül hordozós fémkatalizátorok alkalmazása.

A jelölt szokatlan szerkezetet választott az eredmények bemutatására. Minden egyes szerveskémiai reakciónál (19 különböző reakció) külön-külön szerepel az előzmények, eredmények és összefoglalás részfejezet. Az összefoglalók megismétlődnek a dolgozat végső összefoglalásában és rövidebb formában a tézisekben. Ez az ismétlés ugyan nyomatékosítja az elért eredményeket, de feleslegesnek érzem.

Az értekezés 23 közleményen alapul, amelyek közül az első 2000-ben, míg az utolsó 2014-ben jelent meg. Dicséretes, hogy ez az aránylag rövid időintervallum elegendőnek bizonyult annyi eredmény elérésére, amennyi lehetővé tette ennek az értekezésének a megírását. Kiemelném, hogy a közlemények zöme a heterogén katalíziskutatás jelentős ismeretségű folyóirataiban jelent meg.

Az értekezés főbb eredményei:

Gyengén savas karakterű, természetes klinoptilolit-alapú, mikropórusos zeolitok katalitikus hatását vizsgálták vízkilépéssel járó reakciókban. Egyszerű és kondenzált gyűrűs

heterociklusokat állítottak elő egy lépésben, nagy hozammal. A célként kiválasztott heterociklusok farmakológiai aktivitással rendelkeznek. Több esetben a klasszikus reakciókra leírtaknál jelentősen rövidebb reakcióidő alatt érték el nagy hozamot. Megállapították, hogy a reakcióelegyből kinyert katalizátorok többször újrafelhasználhatóak számottevő aktivitáscsökkenés nélkül.

Kimutatták, hogy a réteges kettős hidroxidok (hidrotalcitok) számos képviselője hatékony bázikus katalizátor. Bázikus karakterük mellett speciális réteges szerkezetük is fontos szerepet játszhat a reakciók lejátszódásában, sztereoszelektivitásban.

Vizsgálták a Mg:Al hidrotalcit különböző típusait is báziskatalizált reakciókban. Megállapították, hogy a malonsav-allil-észterek jó d jelenlétében végrehajtott intramolekuláris ciklizációjának diasztereoszelektivitása megváltozik, ha kálium-karbonát és fázistranszfer katalizátor helyett nem aktivált Mg:Al 3:1 hidrotalcitot alkalmaznak. Az izomerarány a kisebb térigényű *exo*-izomer felé tolódott el, amiből arra következtettek, hogy a reakció a hidrotalcit rétegei között játszódik le. E reakció analógiájára tervezték meg az aminociklopropán-karbonsav intermedierek előállítását nitroecetsav-etilészter és olefinek reakciójával. Rehidratált Mg:Al 3:1 hidrotalcit jelenlétében azonban nem a várt, ciklopropánszármazékot eredményező gyűrűzárás ment végbe, hanem izoxazolkarbonsav-származékok keletkeztek. A nem aktivált Mg:Al 2:1 hidrotalcit alkalmazásával aldehidek és oldószerként is használt nitrometán reakciója, szobahőmérsékleten jó hozammal a megfelelő nitroalkoholokhoz vezetett. Új mechanizmust írtak le a 100 °C-on képződő 1,3-dinitropropán melléktermék keletkezésére.

Kifejlesztettek egy Mg-La vegyes oxidhordozóra felvitt Pd(0) katalizátort, amelyet kiváló eredménnyel alkalmaztak a Heck, Sonogashira- és Suzuki-kapcsolásban. A Heck-reakcióban kizárólag az *E*-konfigurációjú olefin keletkezett. A Sonogashira-kapcsolás esetén nem volt szükség réz kokatalizátorra.

Ugyanezzel a katalizátorral aldoximok kiváló hozammal alakíthatók át nitrillé acetónitrilben. Ennek a reakciónak a „pszeudo-inverzeként” acetaldoxim jelenlétében a karbonsavnitrilek jó termeléssel, enyhe körülmények között alakíthatók át savamiddá. Ez a reakció szelektív, a hidrolitikus eljárásokkal szemben például észtercsoport jelenlétében is végrehajtható melléktermék keletkezése nélkül. A katalizátor mindkét reakció esetén többször újrafelhasználható jelentősebb aktivitáscsökkenés nélkül.

Megvalósították aminok és fenolok arilezését boronsavakkal Cu(0)–4A katalizátor segítségével. A termékeket az irodalmi adatokkal összevethető hozammal állították elő.

A bíráló egy kicsit elfogultan, de a palládium katalizált keresztkapcsolási reakciók területén elért eredményeket emeli ki. A téma aktualitását jelzi, hogy a szerves molekulák szintézisében alkalmazott palládium katalizált keresztkapcsolások eljárásának kidolgozásáért Richard F. Heck amerikai, Negisi Ei-icsi és Suzuki Akira japán professzorok 2010-ben a kémiai Nobel-díjat kapták megosztva. Az általuk kifejlesztett eljárások ma már szinte nélkülözhetetlenek az új gyógyszerek fejlesztésében.

A palládium-katalizált kapcsolási reakciók közül is kiemelkedik a Suzuki-Miyaura reakció, ami alkalmazásának gyakoriságát és változatosságát illeti. Ez elsősorban a kiindulási borsavak könnyű hozzáférhetőségének, stabilitásának és kevésbé toxikus tulajdonságának, a nagy atomhatékonysági tényezőnek köszönhető.

Tételes megjegyzéseim:

- A szerző már a bevezetőben megjegyzi, idézem „Alapvetően a sikeres reakció optimálását, gyakorlati célra is alkalmas reakciók kidolgozását tartottuk fontosnak, a katalizátorok szerkezetének vizsgálatával kevesebbet foglalkoztunk.” Nem értem, hogy miért kell foglalkozni a sikeres reakciók optimálásával.
- Szembetűnő, hogy a jelölt keveset foglalkozik a felületi történések kvantitatív jellemzésével. Az értekezésben nem találunk felületre vonatkoztatott sebességi adatokat. A mechanizmus elképzelések elemi lépéseiről is szívesen olvastam volna, amelyeket a szerző valamilyen felületi formációkhoz rendel.
- Egy általános megállapításom az, hogy az összehasonlító okfejtések hiányosak. A homogén katalitikus rendszerekre vonatkozó hivatkozásokat megadja, de a pontos összehasonlításhoz szükséges részleteket nem ismerteti, a bírálóra bízva az irodalmazást.
- Az „alacsony” és „magas” kifejezések helyett javasolnám a kis, gyenge, továbbá a nagy és jó jelzők használatát.
- A dolgozatban számos helyen alkalmazza, feltehetően az angol fordításból eredő hidrált, rehidrált kifejezéseket. Helyesebbnek tartanám a hidratálás, rehidratálás szavak használatát.
- A 37.o. 16. táblázatában R^3 jelentése a megadott reakcióegyenlet alapján hibás, mert a behelyettesítés nem a kívánt szerkezetet adja.

- A 45.o. 20. táblázatában foglalta össze a Bischler-Napieralski-reakció optimalálása során kapott eredményeket. Meglepő módon a katalizátor mennyiségét 1 g-ról a felére csökkentve, a reakcióidőt pedig 8 óráról 6 órára csökkentve, a termelés 91 %-ról 93 %-ra nőtt. Mivel magyarázható a termelés növekedése. Megjegyzem, hogy a táblázatban – feltehetően a másolás miatt – tizedesvessző helyett tizedespontok vannak.
- 73. o. A 35. ábra hibás: a töltésekkel és a sztöchiometriával számolni kellene.
- A 21. hivatkozás nem követi az általános formai szabályokat.
- 76.o. Helytelen az a megállapítás, miszerint „Az egyes származékok esetén kapott diasztereoselektivitás az adott származék reakciósebességével magyarázható,” Feltételezem, hogy nem a származékokról, hanem a reaktánsokról van szó.
- 105.o. „Az aldoximok átalakítása nitrillé” című fejezet előzmény részében, amely egy féloldalas kémia történeti áttekintés, elsőként egy 1880-ban a Chemische Berichte-ben megjelent publikációt idézi. Ezt a hivatkozást további nyolc, szerves vegyületet alkalmazó eljárás követi. Meglepő, hogy a következő kilenc átmenetifém felsorolásából kimarad a megelőző mondatban idézett vízmentes vas(II)-szulfát. A szerves anhidridek szerepét értem, de nagyon hiányoznak az átmeneti fémek szerepére utaló ábrák, mechanizmusok. Nem várható el a bírálótól, hogy állandóan a publikációhoz kelljen fordulnia a dolgozat olvasása közben, ami ráadásul nincs is kéznél.
- 108.o. utolsó bekezdésében egy hibásan megfogalmazott mondat található. Egy molekula víz átlépését feltételezi az oximról az oldószerként használt acetonitril CN hármaskötésére. Van-e bizonyítéka a mechanizmus finom részleteire?
- 110.o. Megállapítja, hogy az oxim-nitril átalakulásakor Cu^{2+} -4A katalizátor jelenlétében az úgynevezett beoldódás – kicsapódás jelenség játszódik le. Mi ennek a magyarázata?
- 117.o. A Chan-Lam kapcsolásban, fenolok arilezésekor 1 mmól p-nitrofenol szubsztrátumra (Mt. 139) 500 mg katalizátort használ 10 cm³ diklórmétán oldószerben (58. táblázat). Tehát a szubsztrátum mennyisége csak a harmadik ciklusban éri el a felhasznált katalizátor mennyiségét. A heterogén katalízis előnyeit meggyőzőbben kéne bemutatni.

A fentiekben felsorolt kritikai észrevételek és bírálatok az értekezés szerkezetére és a megfogalmazására vonatkoznak, de az értekezés lényegi részét, az új tudományos eredményeket nem érintik, azokat elfogadom. Hell Zoltán igen fontos és korszerű kutatási

témák egész sorában ért el nemzetközileg nyilvántartott és elismert tudományos eredményt. Fontos momentum, hogy a pályázó kutatómunkájában szerencsésen ötvöződik az új tudományos eredmények elérésére való törekvés és a gyakorlati hasznosítás igénye.

Összefoglalva megállapítom, hogy Hell Zoltán mind elméleti, mind gyakorlati szempontból fontos területen ért el szép eredményeket. A tézisfüzetben összefoglalt 17 tézispont mindegyike új tudományos eredményként fogadható el. Bizton állíthatom, hogy a doktori munka eredményei elegendőek az MTA doktori cím megszerzéséhez, így a nyilvános védés kitűzését javaslom.

Veszprém, 2018. április 20.

Bakos József
a kémiai tudomány doktora