

Válasz

Skodáné Dr. Földes Rita, az MTA Doktora, egyetemi tanár

„Enantioszelektív hidrogénezések cinkona alkaloidokkal módosított nemesfém-katalizátorokkal” című értekezésemről írt bírálatára

Mindenekelőtt megköszönöm Bírálómnak, hogy alaposan áttanulmányozta értekezésemet és téziseimet, elismerő szavait és építő jellegű kritikáját. Bírálatában szereplő megjegyzéseire, kérdéseire az alábbiakban szeretnék válaszolni.

Egyetértek Bírálómmal, hogy az eredményeket bemutató rész rendkívül tömör lett. Ennek a résznek a megírásakor erre is törekedtem, azonban minden bizonnyal „ez túlzottan jól sikerült”, így valóban vannak olyan részek, állítások a dolgozatban, amelyek megértéséhez szükség lehet a megfelelő közlemények egyes részeire rátekinteni. Ezért elnézést kérek, erre magyarázatot szolgál az is, hogy próbáltam egyensúlyba hozni a két katalitikus rendszer bemutatásának terjedelmét, annak ellenére, hogy a Pt-katalizátorokon elért eredmények több közleményben jelentek meg (38), mint a Pd-katalizált reakciók (24), ugyanakkor a kaszkáreakciók bemutatására is szerettem volna megfelelő figyelmet szánni. Köszönöm Bírálómnak, hogy pozitívan értékelt az ebbe a fejezetbe szerkesztett ábrákat, amelyeken próbáltam az eredeti közleményekhez képest kifejezőbben megjeleníteni az eredményeket és némelyiken az értelmezésüket is. Ezt éppen az értekezés terjedelmének korlátozásának, valamint a könnyebb láttatás és a véleményem szerint lényegesebb eredmények kiemelésének céljából tettem. Amint Bírálóm megjegyezte, sajnos valóban maradt a dolgozatban gépelési hiba, ez egy év elmúltával újraolvasva az értekezést, számomra is világossá vált.

Válaszaim Bírálóm kérdéseire:

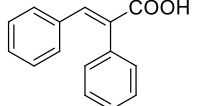
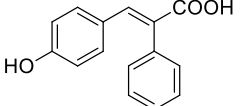
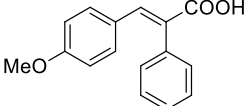
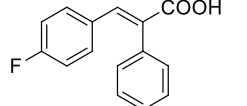
1) A vegyületek jelölésénél igyekeztem olyan rövidítéseket használni, amelyek összetéveszthetetlenül adják vissza a szerkezetet, vagyis első rátekintésre azonosíthatóvá válik a vegyület. Azonban sok, elsősorban cinkona alkaloidszármazék rövidítésénél ütköztem abba az akadályba, hogy a különböző szubsztituensek jelölése a rövidítést is olyan mértékben bonyolította és hosszabbította, hogy már szinte értelmét veszítette a rövidítés. Ezekben az esetekben használtam számozást. A jelöléseket előfordulásuk sorrendjében igyekeztem használni, függetlenül attól, hogy az melyik részben található, ami elismerem, hogy bizonyos esetekben megnehezíti visszakeresésüket. Különösen úgy, hogy a rövidítések jegyzékének analógiájára nem készült egy számozott vegyületek jegyzéke. Elismerem, hogy ez talán segített volna.

2) Valóban az ábrák feliratain nincsenek megadva a reakciókörülmények. Legtöbb esetben a katalizátor és a királis módosító van csak feltüntetve, magán az ábrán látható az a körülmény, amelynek hatását bemutatja. Sok esetben csak a szövegben derül ki, hogy milyen eltérések vannak esetleg egy ábrán belül. Ezzel ugyancsak a dolgozat terjedelmét próbáltam korlátozni, ugyanakkor a dolgozat megírásakor mertem remélni, hogy az ábra megtekintése felkelti az olvasó figyelmét, és érdemesnek találja az ehhez tartozó szövegrészt is elolvasni. Kétségtelen, hogy a pontos körülményeket csak a közlemények tartalmazzák, így ezek kikeresését megkönnyítendő, töltöttem fel az értekezésben felhasznált közleményeket honlapomra, amelyhez a jelszó a dolgozat végén található. Kétségtelen, hogy a reakciókörülmények megadása hasznos lett volna, azonban a hosszú ábrafelirat véleményem szerint elvonta volna a figyelmet az éppen vizsgált körülmény, szerkezeti elem hatásáról. Egyetértek a Bírálóval, hogy ott ahol több kiindulási anyaggal, különböző körülmények között elért eredményeket mutattam be, talán jó lett volna néhány kulcsfontosságú paraméter feltüntetése (mint például az 55. ábrán). Ezekon az ábrákon a megfelelő anyaggal elért legjobb eredményeket választottam ki és csupán ennek szemléltetésére kerültek egy ábrára. Mivel sok esetben számos paraméter változott, szinte minden anyagra külön meg kellett volna adni ezeket, ami meglehetősen terjedelmessé tette volna az ábrafeliratot.

3) Kétségtelen, hogy sok esetben a vizsgálatok eredményeire csak röviden tértem ki az értekezésben. Az értekezés megírásánál ugyan az volt a célom, hogy csak az általam lényegesnek tartott jelenségeket részletezzem, azonban ezzel számos említésre méltó tapasztalat kimaradt volna. Így inkább megpróbáltam az eredmények egy teljesebb összefoglalását bemutatni és ennek következtében néhány jellenség szinte csak említés szintjén került a dolgozatba. Ilyen a maradvány-enantioszelektivitás jellensége is, amelyet a folyamatos rendszer használatának hozadékaként említettem meg és mindössze rövid magyarázattal szolgáltam. Ezt az is indokolja, hogy ennek eredete napjainkig sem teljesen tisztázott, azonban a felületen maradt szervesanyag maradványok, ezek hatása az enantioszelektivitás irányára máig elfogadott. Hasonló tapasztalatnak tartom egy 2,3-difenilpropénsav-származék hidrogénezése során módosítóelegyekkel elért enantioszelektivitásokat. Ezek az értékek a megfelelő cinkona alkaloidokkal kapott értékek által meghatározott tartományon kívül estek. Közleményünkben a jelenséget a két módosító kölcsönhatásának tulajdonítottuk. Később japán kutatók kimutatták, hogy a gyengébben adszorbeált alkaloid hasonlóan működhet, mint egy nem királis aminadalék, ami ugyancsak okozhatja a megfigyelt jelenséget. Valóban mindkét fenti esetben a jelenségeket csak leírtam és nem számszerű adatokkal mutattam be, ez talán hiányzik, mivel így az adatok csak a közleményekben található meg. A cinkonidin és cinkonin módosítók eltérő adszorpciójára többek között az eltérő H-D cserének eredményeiből következtettem, ugyanakkor ezek leírása csak később található meg az értekezésben. Ennek oka, hogy a H-D csere mérését egy heterogén katalitikus rendszerben még nem alkalmazott vizsgálati módszerrel

végeztük, azaz ESI-MS-el. Így az eredmények leírása is a módszerrel elért újdonságok közé került. Sajnos így a dolgozatban az eredmények „felhasználása” hamarabb megtörtént, mint ezek és a módszer leírása, azonban ez az „Eredmények és következtetések” fejezet felosztásából adódott.

4) Difenilpropénsavak enantioszelektív hidrogénezése során általánosan megfigyelt jelenség a kezdeti sebesség csökkenése a módosítás következtében (az aktív helyek számának csökkenése miatt). Aminadalékok, elsősorban benzilamin használata sebesség és enantioszelektivitás növekedéssel jár a módosított katalizátoron. Mivel az 50. ábrán az egyes származékokkal elért legjobb eredmények vannak feltüntetve, ezért a benzilamin használatával kapott értékek szerepelnek itt. Amint a lenti táblázatban látható a hidroxilcsoportot tartalmazó sav cinkonidinnel módosított katalizátoron kisebb sebességgel alakul át, mint a megfelelő metoxiszármazék. Ezt annak tulajdonítottuk, hogy az előbbi sav erősebben adszorbeált a módosított felületi aktív helyeken, mivel a hidroxilcsoport disszociációja is végbemehet a fémen. A fluorszármazék esetén a módosított katalizátoron a sebesség nagyobb, mint 2,3-difenilpropénsav esetén, ami az előbbi gyorsabb deszorpcióját mutatta. Ugyanakkor az utóbbi két savval kapott enantioszelektivitások közeli értékeket adtak, vagyis a fluor döntően nem a sav-cinkonidin kölcsönhatást változtatta meg, hanem a fémmel való kölcsönhatásának erősségét.

				
	BnNH₂ BnNH ₂	BnNH₂ BnNH ₂	BnNH₂ BnNH ₂	BnNH₂ BnNH ₂
<i>r</i>	9 (51 ^{rac}) 12	4 (42 ^{rac}) 8	6 (42 ^{rac}) 18	11 (42 ^{rac}) 19
ee (%)	70 73	75 90	83 89	73 84

r: kezdeti sebesség (mmol h⁻¹ g⁻¹); [S46,S50]

5) Mindkét rendszerben döntően egy-egy kereskedelemből származó katalizátort használtunk, egyrészt hogy az éveken át végzett kísérletek összehasonlíthatók maradjanak, másrészt mert ezek a katalizátorok adták a legjobb eredményeket azokban a reakciókban, amelyeket alaposabban vizsgáltunk. Az is jelentős szempont volt, hogy más kutatócsoport is gyakran használta, vagy legalább referenciaként alkalmazta ezeket, így eredményeink összehasonlíthatókká váltak, vagy legalábbis nem függtek az egyik rendkívül érzékeny reakció-összetevőtől. Mindkét anyagot az Engelhard cég állította elő és forgalmazta (Pt E4759 és Pd E40692) és két alkalommal (körülbelül 7-8 év különbséggel) szereztük be tőlük. A második rendeléskor szállított anyagokat rögtön teszteltük néhány reakcióban és megelégedésünkre

hibahatáron belül ugyanazokat az eredményeket kaptuk, mint a korábbi rendeléskor szállított katalizátorokkal.

6) Ugyan a Pt-katalizátorok újrahasználását vizsgálták csoportunkban, ennek a munkának csak szemlélője voltam, így ezekről az eredményekről az irodalmi áttekintésben számoltam be [241]. Aktivált ketonok hidrogénezése során a cinkonidinnel módosított katalizátorhoz kis mennyiségű módosító hozzáadása szükséges újrahasználatkor az enantioszelektivitás fenntartásához. Ez a módosító reakció közbeni átalakulásával magyarázható, például hexahidro-és/vagy dodekahidro-származékokká. Mivel ez döntően nagyobb konverzióknál történik, a módosító hozzáadása nélkül újrahasznált katalizátor jobb eredményeket adott, amennyiben 70% körüli konverzióknál leállították a reakciókat [261]. A cinkonidinnel módosított Pd-katalizátorok újrahasználását lényegesen kevesebbet vizsgálták. Próbálkozásaink módosító hozzáadása nélküli újrahasználát esetén csak kis enantioszelektivitásokat eredményeztek és ezeket az eredményeinket nem közöltük. Két nem elegendő oldószer (toluol és víz) használatával hidrogéneztek 2,3-difenilpropénsav etanolaminnal képzett sóját. Ebben a rendszerben sikerült a szerves fázisban maradó módosított katalizátort (Pd/C) visszaforgatni, mivel a vizes fázist a rendszer megbontása nélkül távolították el [420]. Azonban így is kis enantioszelektivitáscsökkenést tapasztaltak, amit ugyancsak a módosító hidrogénezésével magyarázták.

A katalizátor aktivitásának fenntartásáról az átáramlásos rendszerben végzett kísérleteink eredményei is sokatmondóak. A módosított Pt rendszerben ebben az esetben a betáplált oldatnak tartalmaznia kell kis mennyiségű módosítót, ahhoz, hogy az enantioszelektivitás állandó maradjon, különben lassú csökkenés látható [S31]. Pd katalizátoron 2,3-difenilfahéjsav hidrogénezése során, amint a módosító betáplálását megszüntettük az enantioszelektivitások gyorsan nagyon kis értékekre csökkentek, míg a konverziók a nem módosított katalizátoron elért értékekhez közelítettek [S61]. A fentiek alapján látható, hogy a fémkatalizátorok újrahasználhatók, megőrzik aktivitásukat, azonban az enantioszelektivitás fenntartásához módosító hozzáadása szükséges, mind a szakaszos, mind a folyamatos rendszerben.

Végül, még egyszer köszönöm Bírálómnak az értekezés alapos áttanulmányozását, hasznos megjegyzéseit és hogy mind a dolgozatot, mind a téziseket nyilvános vitára alkalmasnak tartotta. Reménykedem abban, hogy válaszomat a felvetett kérdésekre elfogadja.

Szóllósi György

Szeged, 2018. április 30.

Szóllósi György