

## Válasz Prof. Bakos József, a kémiai tudomány doktora bírálataira

Köszönettel tartozom Prof. Bakos Józsefnek az MTA doktori értekezésem bírálatának elkészítéséért, az abban megfogalmazott észrevételekért, kérdésekért és a javító szándékú megjegyzésekért, melyek nagyon fontosak számomra. A Bíráló által felvetett kérdésekre és megjegyzésekre az alábbiakban válaszolok.

Külön köszönettel tartozom a pontos megfogalmazásokra vonatkozó megjegyzésekért, a dolgozat szövegében fellelhető hibák javításáért. A megjegyzéseket kivétel nélkül elfogadom. Az általános érvényű, helyes kémiai szóhasználatra fordított nagyobb figyelem, illetve a Bíráló által említett helyes szófordulatok jövőbeni alkalmazása, minden bizonnyal hozzájárulnak majd a kutatócsoportunkban a későbbiekben elkészülő dolgozatok színvonalának emeléséhez. Talán a „palládiumkatalizált és a palládiumkatalizátor” szavak írásmódjának helyességére tennék rövid megjegyzést. Ezen szavak egybe-, illetve kötőjeles írásmódjának kérdése szinte teljes mértékben végig kísérte eddigi pályafutásomat. Korábban én is a kötőjeles írásmódot alkalmaztam, de a kutatócsoportban is felmerült a helyesírási kérdés. A válasz megadásához ellenőriztük az ide vonatkozó helyesírási szabályokat melynek eredményeként az egybeírt formák honosodtak meg inkább az általunk készített dokumentumokban. A Magyar Helyesírás Szabályai elérhető 12. kiadásában a következő áll a „A többszörös összetételek” írásával kapcsolatosan: „139. A hosszú összetett szavakat bizonyos esetekben célszerű kötőjellel tagolni, hogy könnyebben olvashatók legyenek. A két egyszerű kőzből alakult alárendelő összetételeket (akárhány szótagból állnak is) egybeírjuk”. Ez alapján a „palládiumkatalizált” forma is helyes, csak úgy, mint a „palládium-katalizált”. „A kettőnél több szóból alakult (úgynevezett többszörös) összetételeket hat szótagig kötőjel nélkül egybeírjuk.” A hat szótagnál hosszabb többszörös összetételeket kötőjellel tagolhatjuk a két fő összetételi tag határán.” Ennek megfelelően alkalmaztam az „átmenetifém-katalizált” szó írásformáját.

*Kérdés: A diarijlódónium-sóval végzett arilezési reakció hátránya, hogy az atomhatékonyság rendkívül rossz, az egyik arilcsoportja kárba vész. Milyen megoldást javasolna az atomhatékonyság növelésére?*

A hipervalens jódvegyületek szintetikus alkalmazásának legnagyobb hátránya, hogy egy viszonylag nagy moláris tömeggel rendelkező reaktánsnak, csak egy kisebb részlete hasznosul a kívánt átalakításban. Ez a szerkezetből adódó hátrány azonban egyedi reaktivitással párosul, amelynek kiaknázása összességében jelenthet előnyt egy célmolekula több lehetséges szintézisútja során. A jódóniumsók alkalmazásakor melléktermékként keletkező aromás jódvegyületek értékesek, ezek a reakcióelegyek feldolgozása során visszanyerhetők. Az általunk vizsgált reakciókban melléktermékként keletkező mezitil-jodiot szinte minden esetben kvantitatív

mennyiségben visszanyertük a reakcióelegyek feldolgozó során. Vannak olyan reakciók is ahol ezeknek az aromás jódvegyületeknek a továbbalakítása is megtörténik egy következő kapcsolási reakcióban, így a jodóniumsókat mindkét aril csoportja felhasználásra kerül (S. G. Modha; M. F. Greaney, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 1416–1419; C. J. Teskey, S. M. A.; Sohel; D. L. Bunting; S. G. Modha; M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5263–5266; S. G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11933–11938).

*„A 12. ábrán a Buchwald - Hartwig reakció mechanizmusára javasolt mindkét ciklus hibás. Szekunder aminből tercier aminnak kellene képződni. Az alsó ciklusban a reaktáns amin szerkezete szintén hibás. Feltehetően a másolás-beillesztés mechanikus alkalmazása vezetett a kellemetlen hibákhoz”*

Köszönöm szépen az észrevételt az ábra helyességét illetően. Sajnos ez az ábra több hibát is tartalmaz. Az extra protonok megjelenése sok esetben a kémiai rajzoló program automatikus korrekciójából származhat. Ennek következménye lehet a két ciklusban is keletkező termék szerkezetének rossz megadása. A  $H_2NR_2$  írásmód teljesen hibás ( $R_2N$  lenne megfelelő az „A” és „B” ciklusban a Pd-hoz koordinálódva illetve  $R_2NH$  az „A” ciklusba belépő amin formulájaként). Sajnos további hiba is szerepel az ábra alján: NaX és HOAm a két kilépő melléktermék, ArX és NaOAm helyett.

*Kérdés: „A Buchwald – Hartwig reakció alkalmazását kiterjesztette aromás jódidok, bromidok és kevésbé reakcióképes kloridok alkalmazására. Megállapította, hogy poláris protikus oldószerek a legalkalmasabbak. Ezért a reakciókat nagyobb forráspontú,  $\beta$ -hidrogént nem tartalmazó alkoholokban, mint például *t*BuOH és *t*AmOH-ban végezte. Megjegyzem, hogy mindkét kiválasztott alkohol tartalmaz  $\beta$ -hidrogént. Mi a szerepe a katalitikus ciklusban a szterikusan igényes poláris protikus oldószereknek? Mivel magyarázható, hogy alkalmazásukkor teljes mértékben visszaszorult a homokapcsolás mértéke?”*

Az alkoholok  $\beta$ -hidrogénjére vonatkozó észrevétel jogos. A dolgozatban pontatlanul került meghatározásra az oldószerként használt alkoholok ezen szerkezeti tényezője. A  $\beta$ -hidrogén jelenléte valójában akkor fontos, ha a bázikus közegű reakcióban kialakul valamilyen palládium-alkoxid intermedier. A  $\beta$ -hidrogén megjelölés félreérthetően erre a vegyületre vonatkozott és nem magára az alkoholra. Primer és szekunder alkoholok esetében egy ilyen palládium-vegyületben megvan a lehetőség a  $\beta$ -hidrogén eliminációra míg a tercier alkoholokkal képzett palládium-alkoxid esetében nincsen (a *t*BuOH oxigénjéhez kapcsolódó szénatomon nem található hidrogén). A  $\beta$ -hidrogén elimináció következményeként a palládium redukálódik Ar-Pd-H-t eredményezve, amely

reduktív eliminációs lépésen keresztül dehalogénezódott melléktermék (Ar-H) és Pd(0) keletkezéséhez, míg az Ar-Pd-H és Ar-X között lejátszódó következő oxidatív addíció-reduktív elimináció keresztül (feltehetően Pd(II)/Pd(IV) ciklusban) biaryl képződéshez vezet. Ez a tapasztalat egyébként szintén felbukkant a borátsókkal végzett alkoxilezési reakcióink esetében is. A Buchwald-Hartwig reakciókat leggyakrabban toluolban és <sup>t</sup>BuOH-ban hajtják végre. Ezen kívül DME, dioxán, DMF és NMP is előfordul a kapcsolásban eredményesen használt oldószerek között. A Pd/C-vel kivitelezett reakciók esetén mindenképpen csak a poláris oldószerek alkalmasak a keresztkapcsolási reakciók megvalósítására. Ezért a toluol, mint az egyik leggyakoribb közeg a homogén katalitikus B-H kapcsolásokban, nem bizonyult megfelelőnek vizsgálataink során. A palládiumkatalizált aminálási reakciókban fontos a bázis megválasztása is. A kálium, illetve a nátrium *tert*-butoxid a leggyakrabban alkalmazott bázis, amely leghatékonyabban <sup>t</sup>BuOH-ban működik.

*Kérdés: „Hatékony rézkatalizált eljárást dolgoztak ki gyógyszerkémiailag szempontból is fontos heterociklusos molekulák trifluormetilezésére. Feltételezi, hogy a jelenlévő fluoridionok a TMSCF<sub>3</sub> reagenst gyorsan elbontják, a képződött trifluormetil anion pedig a katalitikus ciklusba történő belépés előtt elbomlik. Lewis savas karakterű trialkoxiboránnal szabályozza az anion élettartamát. Milyen bomlástermékek feltételezhető az anion bomlása során?”*

Számos reakcióban észleltük a trifluormetil anion protonálódása során keletkező HCF<sub>3</sub> jelenlétét a H-NMR mérések eredményeként kapott spektrumokban. Ezen kívül a Rupert-Prakash reagenst használják difluorkarbén halogenidionok segítségével történő generálására is. A CF<sub>3</sub><sup>-</sup> anionból fluoridion kilépése mellett CF<sub>2</sub> keletkezik. Bizonyos reakciókban, megfelelő körülmények között a karbén reakciópartnerként felhasználható, azonban dimerizációs készségének köszönhetően tetrafluoretilén keletkezik belőle, ami szintén egy lehetséges mellékterméke az általunk kidolgozott reakciónak.

Végezetül ismételten nagyon szépen köszönöm Prof. Bakos Józsefnek az alapos bírálat elkészítését, kutatócsoportom tagjai nevében is köszönöm az elismerő szavakat, eddig munkásságunk méltatását, valamint személyesen is nagyon köszönöm támogatását az „MTA doktora” cím odaítélésére vonatkozólag.

Budapest, 2018. július 30.

Novák Zoltán  
docens