

Véleményem Dr. Novák Zoltán „Új reagensek és átmenetifém-katalizált eljárások fejlesztése és alkalmazása aromás és heteroaromás vegyületek szintézisében és funkcionálásában” című MTA doktori értekezéséről

Novák kolléga ezen munkája 139 oldalon foglalja össze az ELTE Kémiai Intézetében a legutóbbi 10 évben elért kutatási eredményeit, melyeket előzőleg 29 folyóiratcikkben publikált. Először látván a címet kissé furcsállottam a *fejlesztés* szó alkalmazását, mivel azt nagyon ipari szemléletűnek gondoltam. Olvasván a dolgozatot azután hamar rájöttem, hogy bár a gyógyszeripari alkalmazhatóságra igen sok utalás van, azonban az itt leírt eredmények valódi, s igen magas színvonalú alapkutatásból származnak, hiszen ha belegondolunk, a legeredetibbnek vélt ötlet megvalósítása egy már ismert kísérleti tény továbbfejlesztése.

A dolgozat első 30 oldala irodalmi bevezetést, áttekintést tartalmaz, elkülönítve a saját eredmények mintegy 90 oldalától. Ez az elkülönítés olyan szigorú, hogy kissé megnehezíti az munka olvasását, hiszen a dolgozat egy rendkívül ötletgazdag, sokszínű, sok tételből álló mű összefoglalása, ezért minden egyes tételnél vissza kell lapoznia az olvasónak az irodalmi rezümére. A dolgozat végén egy 23 tételből álló tézisgyűjteményben kaphatjuk meg Novák Zoltán e művének kvintesszenciáját. A disszertáció végén körülbelül 250 irodalom van beidézve, ami ugyan szép számú, de a leírt kutatások sokoldalúságához mérve teljesen korrekt szám. Az értekezés külleme jó egyensúlyban van a belbecsével: még ilyen könyvészetileg is értékes, nagyszerű kivitelű munkával nem találkoztam a disszertációk között, s szerkesztése, tagolása is példamutató.

Mivel a saját eredményeket ismertető fejezetben 23 eredménykörről értesülhetünk, ezért úgy érzem, hogy a bírálónak nem tiszte ezek mindegyikének felsorolása.

Az első fejezetben megismerhetjük az arilkloridok Sonogashira-kapcsolási reakcióit aktív szén hordozóra leválasztott palládiumkatalizátor alkalmazásával. *Végeztek-e olyan kvantitatív analitikai vizsgálatokat, melyek a Pd/C katalizátor fémtartalmának beoldódását, a palládium-mennyiség csökkenését követték?*

Nagyon jelentősnek tartom a fémszennyezők szerepének vizsgálatát a Sonogashira-reakcióban. Novák kolléga kiderítette, hogy a réz katalizátornak már ppb nagyságrendű palládiumszennyeződése teljessé teszi a reakció konverzióját. Emlékeztet ez az eredmény a Nozaki-Hiyama-Kishi reakció esetére, aminek kidolgozásában Kishinek az a megfigyelése

vált fontossá, hogy a konverzió erősen függött az alkalmazott krómsó minőségétől, azaz annak nikkeltartalmától. Mióta Nozaki javaslata alapján megfelelő mennyiségű nikkel-adalékot alkalmaznak, a reakció elterjedtté vált. Szerintem a Novák-féle észlelet hasonló jelentőségű lehet. *Milyen ideális palládium-réz arányt tudna javasolni e reakcióra?*

A reakció-optimalás nagyon szép példáját olvashatjuk a Pd/C katalizálta Buchwald-Hartwig reakció vizsgálatánál. E disszertáció bővelkedik a minuciózusan kiegyensúlyozott, optimalt reakciókörülményekben. Ezért igen alkalmasnak találtam e táblázatok megtekintésére buzdítani egyes fiatal munkatársaimat, akik, miután végrehajtani próbáltak egy kémiai transzformációt egy bizonyos reakciókörülményt alkalmazva, s az nem ment, akkor hajlamosak kijelenteni, hogy a transzformáció nem megvalósítható. A dolgozat 67. ábráján 15 foszfánligandum teljesítményét láthatjuk, s közülük egy kiválik a kitűnő konverziós eredménnyel. *Vajon mi lehet az oka e ligandum sikerének, hiszen a katalizált reakcióban résztvevő egyszerű vegyületek sztereokémiaiilag sem bonyolultak? A Pd/C-katalizátor alkalmazásával lecsökkenthető-e a szigorú 1 ppm-re a termékek palládiumtartalma? Mi a véleménye a NaH- dimetil-szulfoxid bázisként való alkalmazásáról e reakcióban?*

Mivel kísérletei jól igazolják a különböző Pd/C katalizátorok egymástól eltérő hatékonyságát, vajon nem volna-e létjogosultsága egy saját leválasztási módszer kidolgozásának?

Rendkívül fontos és úttörő jellegű a Novák-féle metoxilezési eljárás kidolgozása arilhalogenidekre, hiszen az ilyen típusú vegyületek rendkívül elterjedtek a biológiailag aktív anyagok között.

Ugyancsak rendkívül érdekes eredmény az ariljodidok rézkatalizálta trifluormetilezési reakciója is. *A 62. oldalon található a reagens termogravimetriás görbéje, mutatván a vegyület stabilitását. Mivé bomolhat e reagens?*

A B(OR)₃ szerkezeti képletű vegyületek nem boránok, hanem borátok, azaz borát észterek.

A katalitikus azid-alkin 1,3-dipoláris cikloaddíciós click-reakció számára Novák kolléga elsőrangúan működő új réztartalmú katalizátort fejlesztett ki. Mi is kipróbáltuk egy mintáját, s mi is kiválónak találtuk. *Kapható-e valamilyen vegyszercégnél e vegyület?*

Rendkívül szellemes a vas hordozóra leválasztott réz katalizátor használata a click reakcióban, hiszen mágnes segítségével egyszerűen meg lehet szabadulni a katalizátortól a feldolgozás során. *Sajnos dimetil-formamidban alig működik e click-katalizátor. Ugyanakkor enaminonok és pirazolok előállításánál előnyös volt a DMF oldószer.*

Vajon van-e minderre magyarázat?

Nagyon tetszett számomra az imidazilát tartalmú arin-prekurzor kifejlesztése. Aki (szegény közép-európai, poszt-KGST kutató) már fizetett ki trifluormetánszulfonsav-származék számlát, az fel és meg tudja becsülni, hogy az imidazilát alkalmazása nagyon elegáns és rendkívül olcsó alternatíva.

Érdekes vizsgálatokról számol be a dolgozat az aromás aldehidek és anilidek enyhe körülmények között végrehajtható CH-aktiválásos oxidatív kapcsolási reakcióiról. Az igen sokoldalúan tanulmányozott reakciótípus fontos aminobenzofenon származékok egyszerű szintéziséhez vezet. *Van-e gyakorlati alkalmazhatósága a méregdrága fluorfenilboránokna a bórtrifluorid-éteráttal szemben?*

Iminobenzoxazinok és kromenokinolinok jodóniumsók segítségével kiváltott rézkatalizált szintézisének mechanisztikus vizsgálatával foglalkozik a következő fejezet. *Milyen biológiailag aktív vegyületek előállítására lehetnek alkalmasak e reakciók?*

Igen alapos vizsgálatokat végeztek a diarilpirazolok új, igen enyhe körülmények között diariljodóniumsók segítségével végrehajtható N-arilezése területén, mely úttörő jellegűnek mondható munka.

A jodóniumsók szintetikus felhasználásának szép példáját láthatjuk indolszármazékok, acetanilidek és arilkarbamidok új trifluoretilezési reakcióinak ismertetésénél. *Vajon a módszerek alkalmasak lehetnek-e nagyobb szénatomszámú, perfluoralkilcsoportok hasonló bevitelére is, fluoros vegyületek előállítása céljából?*

Novák Zoltán akadémiai doktori disszertációjának végén 23 tételből álló tézisszerű összefoglalót találhatunk. Mivel a munka bírálatainak megírásakor igyekeztem mindegyiket megismerni, ezért csak azt mondhatom hogy mindegyik új, előrevivő, gyakran széles körben felhasználható kiváló saját eredményeket ismertet.

Novák Zoltán ezen összefoglaló munkája a Szerzőnek egy szép sorozat megvalósított, alaposan kidolgozott elsőrangú ötletének ismertetése, melyeket összefog az aromás vegyületek katalitikus transzformációjának elve. Munkatársaimnak gyakran emlegetem, hogy az aromás kémiában milyen durva reakciókörülményeket engedhetnek meg maguknak a kémikusok, a vegyületek stabilitása és lomha reakciókészsége miatt. Novák Zoltán e munkájában azt bizonyította be, hogy kiváló ötletekkel ezen lehet változtatni, azaz enyhébb reakciókörülmények is alkalmazhatók, azaz Novák kollega egy gentlechemist. Ugyanakkor a

dolgozat olvastán azt is megállapíthatjuk, hogy a mindenkori Novák-csoport minden bizonnyal igen jól irányított volt, ezért a csapatmunka eredményei igen magas színvonalúak. Bár engem főleg e dolgozat véleményezésére kértek fel, de megnéztem: Novák kollega vezetése mellett 10 doktorandusz szerzett abszolutóriumot, akik közül nyolcan fokozatot is kaptak.

Összefoglalva: Novák Zoltán akadémiai doktori disszertációja egy rendkívül tehetséges, invenciózus iskolateremtő kutató eredményeinek sorát mutatja be, mely munka mennyisége és minősége véleményem szerint minden szempontból kiválóan megfelel az MTA doktori cím megszerzéséhez szükséges követelményeknek. A mű valamennyi tézisét elfogadom új tudományos eredményként. Mindezért a dolgozat nyilvános vitára bocsátását, és sikeres megvédése esetén az akadémiai doktori cím odaítélését erősen javaslom és támogatom.

Debrecen, 2018.május 10.

Dr. Herczegh Pál
professor emeritus
DE GyTK Gyógyszerészi Kémia Tanszék