

Novák Zoltán „Új reagensek és átmenetifém-katalizált eljárások fejlesztése és alkalmazása aromás és heteroaromás vegyületek szintézisében és funkcionálásában” c.

MTA doktori értékelésének bírálata

Dr. Novák Zoltán azon fiatalabb kémikusok közé tartozik, akinek tevékenységére a szerves kémiai társadalom az utóbbi évtizedben odafigyelt. Közismerten magas színvonalú kutatások folytak/folynak a laboratóriumában. Széleskörű szerves kémiai tevékenységét Zemplén Géza Díjjal is jutalmazták.

A 32 oldalas irodalmi rész jó áttekintést ad a kapcsolódó ismeretekről és az előzményekről, bár – első látásra – a szerteágazó téma miatt nem könnyű áttekinteni, másrészt meg nem teljesen párhuzamos a kísérleti résszel. Lásd pl. az oxidatív körülmények közötti kapcsolási reakciók és a „klikk” reakciók tárgyalását. A 14. lapon szereplő „1.1.2.2. Alacsony Pd tartalmú ... Sonogashira reakciók” alcím képzavarnak tekinthető. A 19. oldalon tárgyalt *O*-arilezések kapcsán felvetődhet az olvasóban, hogy a Williamson szintézis mellett mennyire fontosak az átmeneti fém katalizált reakciók (C–O keresztkapcsolási reakciók), és ugyanígy, mi a helyzet a *N*-arilezések vonatkozásában? A 16. ábrán jó lett volna megadni a fenilcsoport konkrét helyettesítőit (az ugyanis, hogy az „elektronhiányos kloridok” kevés). Itt jegyzem meg, hogy nagyon sok ábrán hiányoznak a konkrét helyettesítők. Tisztában vagyok vele, hogy ezek megadása a terjedelmet növelte volna, de legalább egy általánosabb megadás (pl. alkil, aril, halogén) szóba jöhetett volna. További észrevételem, hogy a „foszfin” némenklátúra használata némiképp erőltetettnek mondható, igazából nem is nagyon alkalmazzák a foszforkémikusok, és soha nem is terjedt el. Néhol kissé heterogénnek tűnik a tárgyalás pl. én a CH aktiválást és az oxidatív kapcsolásokat külön fejtettem volna ki.

A Saját eredmények fejezetre térve a Sonogashira reakcióval kapcsolatban a következőkben foglalhatók össze a legfontosabb eredmények:

- Pd/C katalizátort tudtak alkalmazni aril-kloridok acetilénekkkel való C–C kapcsolási reakcióiban bifenilfoszfin ligandot alkalmazva. Aril-jodidokat Cu-katalizátor nélkül is reakcióba tudtak vinni. Bizonyítást nyert továbbá, hogy a Cu-katalizált kapcsolási reakciókban a ppb mennyiségben jelen lévő Pd szennyezések a valódi katalizátorok.
- Kérdés: Ha a Cu-katalízis valójában Pd-katalízis, hogyan kezelendők a kapcsolódó irodalmi leírások, amelyek ezek szerint bizonytalan összetételű katalizátorokkal operáltak (hisz nem tudni a Pd nyomok pontos mennyiségét)?

Jelölt a 43. lapon azt írja „18 különböző belső acetilént” állított elő. Mit jelent az, hogy „belső”? Továbbá nem igazán tetszik a „karbopalladálás” kifejezés.

- a Pd/C katalizátor aminok arilezésére is bevált. A C–N kapcsolás sikere a helyesen megválasztott P-ligandoktól függ. A bifenil-diciklohexilfoszfin a legalkalmasabb katalizátor ligand. A 67. ábrán a vegyületszámok és a termelések egymáshoz való közel írása zavart okoz, pl. „122, 0%” akár 122%-nak is olvasható. A vegyületszámok normálisan vastagon (boldface) kellene hogy szerepeljenek, a termelések viszont nem.
- Jelölt összehasonlította a különféle Pd/C katalizátorok hatékonyságát az általa vizsgált reakciótípusokban. Itt az egyes konkrét reakciókra kapott eredmények nyilván nem hasonlíthatók össze, másrészt meg éppen amiatt, amit Jelölt is megfogalmazott, tudniillik, hogy a fizikai tulajdonságok, így „a Pd részecskék mérete, alakja, a Pd átlagos oxidációs száma, a hordozó fajlagos felülete/víz tartalma” nem ismerhetők meg, nagy óvatosságra int mindannyiunkat.
- Tetraalkoxi borátok alkil-kloridokkal Pd-katalizátor jelenlétében megvalósított kapcsolásával főleg aril-metil étereket állítottak elő.

Kérdés: Lát-e lehetőséget a kiterjesztheségre?

- Aril-halogenidek és tiolok kapcsolását vas hordozóra leválasztott réz készítménnyel katalizálták.
- Kedvenc kiindulási vegyületeit „Klikk”-reakcióba vitte a saját maguk által kifejlesztett katalizátorral, ami valójában réz(I)-karboxilátok trifenilfoszfinnal alkotott komplexei voltak. Másrészt a Cu/Fe katalizátorokat is sikeresen alkalmazták.
- Egyéb variációkat is kidolgoztak, így az acetilén gázt is reagáltatták azidokkal, ill. egy kaszkád megvalósítást dolgoztak ki acetilén-származékok szubsztituálására, majd triazol-származékká alakítására. A kidolgozott szintézisút más érdekességet (védőcsoport alkalmazása) is tartalmaz.
- Továbbá egy új módszerrel arin-prekursorokat szintetizáltak, és az ezekből generált arineket szintén „Klikk” reakcióba vitték.

Megjegyzés: olyan, hogy „imidazilát-csoport” nincs.

Kérdés: az arinok egy másirányú hasznosításában, amikor tozil-hidrazonokkal reagáltatják őket (és indazol-származékok keletkeznek) mi a TEBAC szerepe?

- Aldehyde és anilidek Pd katalizált oxidatív kapcsolásával amino-benzofenon-származékokat állítottak elő. Ráadásul a víz, mint közeg alkalmazható. Egyetlen felvetésem azzal kapcsolatos, hogy „nátrium-dodecilszulfátot” használt detergensként. Nem inkább a széles körben alkalmazott dodecylbenzolszulfonátra gondolt véletlenül?

Értékes DFT számításokkal tett javaslatot a reakció lejátszódására.

- A következőkben a gyűrűzárást követő C–C kapcsolási reakciókkal benzoxazinokat és oxazolinokat állítottak elő.
- Másirányú kutatásban pirazolok *N*-arilezését oldották meg diariljodónium sókkal, valamint egy trifluoretil-szubsztituált hipervalens jódvegyülettel szelektíven trifluoretilezték az indol 3-as helyzetű szénatomját. Utóbbi reagens trimetilfenil származékával anilideket és karbamid-származékokat trifluoretileztek.

Végezetül még két kérdés fogalmazódott meg bennem:

- 1.) A különféle kapcsolási reakciónál végeztek-e vakpróba kísérletet, azaz az adott katalizátorok nélkül? Ez esetekben sehogy nem mentek az átalakítások, vagy bizonyos reakciókban kismértékű átalakulás azért történt?
- 2.) Mi Jelölt véleménye munkájának környezetbarát aspektusairól? Vannak ugyanis nagyon elegáns és robusztus megoldások, de nehézkesen előállítható bonyolult és nem atomhatékony átalakítást lehetővé tevő reagensek is (pl. a jódtartalmú reagensek).

Összességében elmondható, hogy a bemutatott eredmények igen „komplexek”, talán túl „heterogén” területet fednek le, és így nehezen rendszerezhetők. Lehet, hogy egy kisebb, jól áttekinthetőbb merítés szerencsésebb lett volna. Azonban nem férhet kétség Novák Dr. tehetségéhez és sokrétű eredményességéhez. Ezt bizonyítja az értekezés alapját képező 46 nemzetközi folyóiratcikk. A logikai tárgyalás azonban (ahogy már az elején is felvetettem) talán vitatható. Lehet, hogy szerencsésebb lett volna a C–C kapcsolási reakciókat egy fejezetben tárgyalni. Kritikaként kell megfogalmaznom azt, hogy Jelölt mindegy egyes szintetizált vegyületet egyenként bemutat. Elegendő ezeket egy-egy általános sémán a szubsztitúciós pattern segítségével bemutatni. Kétségtelen, hogy vannak olyan folyóiratok, ahol ezt elfogadják, magam azonban bírálóként és editorként kifogásolom ezt a helypazarló (és felesleges) megoldást. Továbbá örömmel vettem volna, ha Jelölt az értékeléshez kapcsolódó fontosabb közleményeket csatolta volna. Ennek hiányában nem tudtam a Kísérleti részekbe betekinteni. További kifogás, hogy Jelölt nem törődött az egybe, külön ill. kötőjeles írás szabályaival. A teljesség igénye nélkül kb. egy oldalnyi hibát gyűjtöttem ki, melyeket mellékletként csatolok.

A kritika ellenére nem kétséges, hogy egy kivételes DSc dolgozattal állunk szemben, a felsorolt kifogások talán Jelölt tapasztalatlanságával magyarázhatók. A meglehetősen tág

területen (keresztkapcsolások, Klikk-reakciók, katalízis, heterociklusok szintézise) elért eredmények értékesek és nemzetközi mércével mérve is egészen kiválóak. Ezért az értékelésben foglaltakat nyilvános vitára javaslom, és sikeres védés esetén Dr. Novák Zoltán számára az „MTA doktora” cím odaítélését melegen támogatom.

Budapest, 2018. március 8.

Keglevich György
a kémiai tudomány doktora

Melléklet (hibalista a teljesség igénye nélkül)

”etoxi-csoport” (20. lap)
”fluoralkil csoport”+ (21. lap)
”funkciós csoport” (21. lap)
”trifluormetil csoport” (22. lap)
”funkciós csoportokkal” (23. lap)
”1.2 CH aktiválás, és oxidatív kapcsolások” (23. lap)
”kettős kötésre” (32. lap)
”peptid-kötéshez” (33. lap)
”halogénszármazékokból” (35. lap)
”fenolszármazékokból” (37. lap)
”triflát csoport” (37. lap)
”Arl kloridok” (38. lap), a tartalomjegyzékben ”aril-kloridok”
”3-brómtiofénszármazékokat” (52. lap)
”aril jodid” (53. lap)
”szilil védőcsoport” (74. lap)
”trimetilszilil védőcsoport (74. lap)
” triflát csoport” (81. lap)
”imidazilát csoport” (81. lap)
”trietil-benzil-ammónium-klorid” (83. lap)
”arin prekuzor” (83. lap)
”funkciós csoportok” (89. lap)
”NH₂ csoportot” (90. lap)
”acetyl csoportot” (90. lap)
”acetanilid származékokhoz” (90. lap)
”Pd(OAC)₂-ot”, ”TFA-t”, ”TBHP-t” (90. lap)
”funkciós csoportot” (104. lap)
”N-mezitil pirazolok” (112. lap)