Bírálat

Hegedűs László

NITROGÉNTARTALMÚ SZERVES VEGYÜLETEK HETEROGÉN KATALITIKUS HIDROGÉNEZÉSE: MÉRGEZŐDÉSI JELENSÉGEK, KEMOSZELEKTÍV ÁTALAKÍTÁSOK

című akadémiai doktori értekezéséről

1. Általános információk

Munkája során olyan nitrogéntartalmú szerves vegyületek szintézisét dolgozta ki, amelyek fontos gyógyszeripari intermedierekként hasznosulhatnak. A választott téma nem csak szintetikus szerves kémiai vonatkozásai, hanem a szintetizált vegyületek alkalmazási lehetőségei miatt is jelentős és érdeklődésre számot tartó. A módszerek gazdaságosak, és ipari technológiákban is megvalósulhatnak.

A Bevezetés tömören, egy oldalon bemutatja a kitűzött célokat és a kidolgozott eljárásokat. Ezeknek egyik közös jellemzője, hogy alkalmazásukkal gazdaságosabban lehet előállítani a kívánt termékeket a korábban használt technológiákhoz képest.

Az irodalmi áttekintésben tárgyalja a katalizátor mérgeket, a katalizátorok mérgeződési lehetőségeit, a kemoszelektív eljárásokat (2.2. fejezet, 24 oldal), valamint a számításos kémiai módszerek modellezésben történő felhasználását (2.3 alfejezet). A 2.1.2 alfejezetben ábrákkal illusztrálva foglalja össze a pirrolok és piridinek heterogén katalitikus hidrogénezését, kiemelve, hogy ezek szisztematikus vizsgálatát – saját munkáját megelőzően – nem tanulmányozták. További alfejezetekben savkloridok és kéntartalmú vegyületek átalakításait írja le, illetve a katalizátorok újrafelhasználásának szükségességét emeli ki.

Az egyoldalas “Célkitűzések” alfejezetből kiemelem a nitrogéntartalmú szerves vegyületek kemoszelektív hidrogénezésére valamint a kapcsolódó kvantumkémiai számításokra vonatkozó – több alfejezetben is részletesen tárgyalt – utalást. Az „Anyagok és módszerek” részben a legfontosabb anyagok előállítási és tisztítási eljárásait, a kísérleti, elemzési és értékelési módszereket ismerteti, valamint két ábrán bemutatja a használt hidrogénező készülékeket is. Részletes információkat kapunk a katalizátorokról és az eredmények kiértékeléséről. Külön rövid ismertetést ad az alkalmazott számításos kémiai eljárásokról az adszorpciós modellezésről.

2. A katalitikus vizsgáltok eredményeinek összefoglalása és értékelése

A disszertáció leghosszabb – 136 oldal terjedelmű része – értelemszerűen az eredményekről és azok értékelésről szól (5. fejezet, 56–189 old.). Az ebben összefoglalt témák felölelik a reagensek/reaktánsok nitrogénje által okozott mérgeződéseit, nitrilek primer alkoholokká történő átalakítását, nitrovegyületek hidrogénezését. Tárgyalja továbbá a palládium katalizátorral végzett egyéb hidrogénezéseket (nitrovegyületek és egy Schiff-bázis) és oxetán- és azetidinszármazékok hidrogenolízisét is. A palládium katalizátorok mellett egyéb hordozott fémkatalizátorokat is használt (Pt/Rh/Ir/Ru).

Vizsgálatai kiterjedtek a katalizátorok részletes elemzésére (a hordozó savassága, TEM felvételek, diszperzitás mérések), a visszaforgatásban tapasztalt eltérések értelmezésére (előhidrogénezés hatása), és a reakciókörülmények (nyomás, hőmérséklet, reakcióidő, katalizátor mennyiség, oldószer) hatására. Egyes esetekben számításos kémiai eljárásokat is alkalmazott.

Részletesen elemzi a Ru/C katalizátor különleges viselkedését az 1-metilpirrol hidrogénezésében kimutatva az előhidrogénezés jelentős hatását, amely a reakcióidő számottevő csökkenését eredményezte. A megfigyeléseket XPS vizsgálatokkal is alátámasztotta. A visszaforgatási reakciók során tapasztalt jelentős hozam csökkenés okát a melléktermék 1-metilpirrolidin mérgező hatásának tulajdonította. Nem tapasztalt jelentős változást savas utókezelés során. Hasonló megfigyeléseket végzett Rh/C Rh/γ-Al_2O_3 alkalmazásával is. A katalizátorok előhidrogénezése sikertelennek bizonyult a visszaforgatás növelésére. A két friss, előhidrogénezett és hatszor használt katalizátor TEM vizsgálat arra utalt, hogy a Rh/C esetén tapasztalt jelentős szintereződés magyarázhatja a nagyobb mértékű dezaktiválódást.

A nitrilek aminokká történő kemoszelektív, vízzel nem elegyedő hexánnal végezte hidrogénezése során vizsgálta a hordozó, a nyomás, és a hőmérséklet hatását, jó eredményeket elérve Pd/C katalizátorral, NaH_2PO_4 jelenlétében. A benzonitril estén, szerves oldószerekben jó eredményeket kaptak. A benzil-cianid hidrogénezésénél, ezzel szemben, nagyon alacsony hozamokat tudtak elérni, amit a katalizátor agglomerizációja okozott. A 3-fenilpropionitril 3-fenilpropil-aminná történő hidrogénezésében magas hozamokat lehetett elérni előhidrogénezés alkalmazásával (friss katalizátor: 99,0%, 2. felhasználás 69,6%; előhidrogénezett katalizátor: 99,8% és 99.7%). Ebben a reakcióban a vizsgált katalizátorok közül a 10% Pt/C adta a legjobb eredményeket (99–100% konverzió, 64% és 70% hozam, 63% és 68% szelektivitás, 30 °C). Hasonlóan ment végbe a 3-fenilpropil-amin szintézise is (a legjobb eredmény 56% hozam, 55% szelektivitás, 99,0% tisztaság). Jobb eredményeket kaptak a 4-piridinkarbonitril Pd/C-nel végzett hidrogénezése során. A visszaforgatási reakcióban 4 ciklus során 98% hozamot mértek 0.3–1.3 h alatt. Ezzel szemben a 4-piridinkarbonitrillel igen gyenge hozamértékeket kaptak.

Kvantumkémiai számításokkal értékes információkat nyertek a katalitikusan nem hidrogénezhető 2-carbonil csoportot tartalmazó pirrolok viselkedésére vonatkozón azzal a konklúzióval, hogy a jelenség oka e vegyületek adszorpciós tulajdonságaival lehetnek kapcsolatban. DFT számításokat végeztek más N-heterociklusos vegyületekkel is.

Az utolsó alfejezet témája egy ipari méretű fejlesztés eredményeit összegzi. Ennek során egy gyógyszer köztitermék szintézisét oldották, amellyel két lépésben a cariprazine.HCl nevű gyógyszer állítható elő. Ezt a reakciót Pd/C katalizátor felhasználásával, kétlépcsős reakcióban, enyhe körülmények között (alacsony hőmérséklet, kis nyomás) elvégezve nyerték a kívánt terméket. A témával kapcsolatban 2010 és 2018 között több szabadalom született.

Munkája során az eredmények értelmezéséhez szükséges modern szerkezetvizsgáló módszereket – XPS, XRD, XRF, NMR, LC–MS, GC–MS, FT–IR, TEM – is igénybe vett.

Az értekezés esztétikus, jól áttekinthető ábrákat és táblázatokat tartalmaz, 213 oldal terjedelemmel, 417 irodalmi hivatkozással. A 111, részben színes, kémiai átalakulásokat bemutató ábra áttekinthető és szépen kivitelezett.

3. Összefoglaló értékelés

Összefoglalóan megállapítható, hogy Hegedűs László doktori értekezése mind formai, mind tartalmi szempontból megfelel az elvárt kívánalmaknak. Az értekezésből világosan látható egy átfogó, nagy terjedelmű, több mint két évtizedet felölelő (2002–2024) kísérleti és elméleti munka, amelyek a bemutatott jelentős eredményekhez vezettek. Az értekezés tárgya mind tudományos, mind gyakorlati szempontból fontos és jelentős. A disszertáció világosan tanúsítja Jelölt szakmai felkészültségét, a tématerület ismeretét és a kísérleti technikákban való jártasságát. Jelölt téziseit elfogadom és az MTA doktora cím odaítélését támogatom.

4. Megjegyzések

1. 59. oldal, 39. ábra értelmezése: „MP teljes konverziója valamivel hosszabb reakcióidőket (45–50 perc) igényelt” Az ábrán 5× visszaforgatásnál a reakcióidő 60 perc?
61. oldal, 40. ábra fölötti értelmezés: „Bár a szükséges reakcióidők hosszabbá váltak (70–120 perc)…” Az 5× visszaforgatásnál a reakcióidő 150 perc.
2. 67. oldal, 45. ábra értékelése: „…(1–3× használat), azonban ez hosszabb reakcióidőket (75, 100 vagy 160 perc) igényelt” A 3. használat esetén (zöld görbe) ez az érték 200 perc.
3. 71. oldal: „…csak némi különbség figyelhető meg az ehhez szükséges reakcióidőkben: 3,5 óra (5%-os Rh/C), illetve 4,0 óra (5%-os Rh/γ-Al_2O_3).” Az 50. ábrán a reakcióidők (kék görbe) 4 óra és 4.5 óra? Ugyanezek a hibás adatok szerepelnek a 8. táblázatban is.
4. 73. oldal, 51. ábra fölött: „…(2–4× használat), bár ez ez némileg hosszabb reakciódőket (0,7 → 1,2 → 2,0 óra)” A 4. visszaforgatás reakcióideje valójában 3 óra?
5. 103. oldal, 71. ábra felett: 30 C-on (sic!)

Szeged, 2026. június 2. Molnár Árpád