Szőllősi György, PhD, DSc
tudományos tanácsadó,
egyetemi docens

HUN-REN, Sztereokémiai Kutatócsoport,
SZTE, GYTK, Gyógyszerkémiai Intézet,
6720 Szeged, Eötvös utca 6
e-mail: szollosi@chem.u-szeged.hu

Bírálat

Hegedűs László, PhD „Nitrogéntartalmú szerves vegyületek heterogén katalitikus hidrogénezése: mérgeződési jelenségek, kemoszelektív átalakítások”
című Akadémiai doktori értekezésének bírálata

Napjainkban nincs olyan területe életünknek ahol ne találkoznánk olyan szintetikus nitrogéntartalmú szerves anyaggal, amely több mint egy évszázados fejlődés eredményeképpen került előállításra és széleskörű alkalmazásra. E vegyületek nagy arányban megtalálhatók a nagy mennyiségben előállított és a finomvegyszeripar vég- és köztitermékei között. A gyógyszeriparban is a kismolekulás hatóanyagok között az *N*-heterociklusos vegyületek aránya 60-80% között van. Így nem fér kétség ahhoz, hogy a nitrogéntartalmú vegyületek előállítását célzó kutatások, akár módszerfejlesztések, akár új eljárások, akár új vegyületek szintézise kiemelkedő fontosságú, különösen figyelembe véve a napjainkban egyre szigorodó környezetvédelmi előírásokat és fenntarthatósági elvárásokat. Nitrogéntartalmú vegyületek előállítása során gyakran a legkedvezőbb szintézisutak telítetlen vegyületek katalitikus hidrogénezésein keresztül vezetnek, amelyek gazdaságosan és a zöldkémiai szempontoknak megfelelően, heterogén fémkatalizátorok alkalmazásával valósíthatók meg. Azonban a nitrogéntartalmú szerves anyagok sok esetben a katalizátorok aktív felületét mérgezhetik. Ezen folyamatok vizsgálata ugyancsak több évtizedes múltra tekint vissza, azonban a kutatók még ma is gyakran ütköznek nemvárt tapasztalatokba, nehézségekbe, amelyek magyarázatra szorulnak, így tanulmányozásuk az egyre fejlettebb vizsgálati módszerekkel elengedhetetlen az új, modern, napjaink követelményeinek megfelelő eljárások fejlesztéséhez.

Hegedűs László kutatási eredményei ezen a kihívásokkal teli területen jelentenek kiemelkedő előrelépéseket, olyan nitrogéntartalmú szerves vegyületeket állítva elő gazdaságosan, heterogén katalitikus hidrogénezéseket alkalmazva, amelyek során katalizátorméregként viselkedő vegyületek is jelen vannak a rendszerben. A területen végzett kiterjedt munkássága közel 25 év tapasztalatait foglalja magába, amely idő alatt vizsgálta 1-metilpirrol-származékok, nitrilek többek közt piridinbarbonitrilek hidrogénezéseit hordozós nemesfém-katalizátorokon, valamint alifás ciklusos nitrovegyületek, egy optikailag tiszta imin hidrogénezéseit, oxetán- és azetidinszármazékok gyűrűnyitását hidrogenolízissel védőcsoportok

jelenlétében szénhordozós palládium katalizátoron, végül 4-nitrofenilecetsav nitrocsoportjának és aromás gyűrűjének egymást követő hidrogénezését ugyancsak palládium katalizátoron.

Kutatómunkájának eredményeit 213 számozott oldalt tartalmazó hagyományosan felépített értekezésben foglalta össze, amelyben a tartalomjegyzéket és a rövidítések jegyzékét egy oldalas bevezetés követi, majd egy 40 oldalas Irodalmi áttekintés. A szerteágazó kutatási irányvonalak ellenére az irodalmi áttekintés kielégítően mutatja be a fontosabb előzményeket, elsősorban a vizsgált vegyület-típusokra helyezve a hangsúlyt. Ez alól kivétel két rövid alfejezet, a savkloridok és a kéntartalmú vegyületek hidrogénezését bemutató, amelyek mellőzése nem okozott volna hiányérzetet, ugyanakkor a munka jelentős részét képező karbonitrilek hidrogénezéseinek bevezetésénél véleményem szerint érdemes lett volna megemlíteni az adiponitril és a zsírsavnitrilek szelektív hidrogénezéseinek megvalósításának módszereit, mivel ezek kulcsjelentőségű ipari folyamatok. Az ezt követő egy oldalas célkitűzéseket a használt anyagok és módszerek rövid bemutatása követi 11 oldalban, amely elegendő az elvégzett kísérleti munka megértéséhez, további részleteket az értekezés alapjául szolgáló közleményekben találhatunk. Az eredményeket és értékelésüket, valamint az ezekből levont következtetéseket egy véleményem szerint túl hosszú, 135 oldalas fejezetben írta össze, amelyben 37 oldalt szánt 1-metilpirrolok, 72 oldalt nitrilek, 5 oldalt cikloalifás nitrovegyületek, 5 oldalt egy optikailag tiszta Schiff-bázis, 11 oldalt oxetán- és azetidinszármazékok, végül két oldalt 4-nitrofenilecetsav heterogén katalitikus hidrogénezésére. Bár nem kétséges eredményeinek érdekessége és jelentősége, e fejezet első két részét szerintem rövidebben is lehetett volna tárgyalni. Szükségtelenül hosszabbítja a leírásokat a kísérleti körülmények aprólékos felsorolása minden alfejezetben akár többször is, hiszen ezek megtalálhatók részletesen az elért eredményeket bemutató táblázatok vagy ábrák lábjegyzeteiben, így a szövegben csak a változó paraméterekre kellett volna felhívni a figyelmet. A bemutatott munkát 4 oldalban foglalta össze, amely részt a hivatkozott irodalom jegyzéke követi 417 hivatkozott közleménnyel. Az itt található tudományos publikációk megfelelően mutatják be a munka hátterét, előzményeit. Ezt a 18 pontban ismertetett tézisek követik, amelyeket ábrákkal kiegészítve a tézisfüzetben is megtalálhatunk, majd a tézisekhez kapcsolódó, az értekezés alapjául szolgáló 18 saját publikációk listáját láthatjuk.

A tézisfüzet szépen szerkesztett, az értekezés formázása, talán a hossza miatt is, nem teljesen egységes, azonban ez nem befolyásolja tartalmának megértését, követését. Elírások, kisebb hibák elvétve találhatók az értekezés szövegében, mint például: 8. old. (az [51] kimaradt), 21. old. (konverzió(t)), 23. old. (rekació…), 27. old. (elválasztás), 30. old. (elválasztás), 35. old. (hivatkozás számozás), 44. old. (hidrogénezése), 66. old. (ábrákon és később néhány táblázatban is, min - perc helyett), 76. old. (lejátszódhatttak), 80. old. (az), 81. old. (visszaforgatásának számával növelésével?), 97. old. (a megfelelő aminok és iminek), 101. old. (táblázatban 50%, szövegben 52%; értünk el), 111. old. (viszonylag kétszer), 116. old. (rekacióhoz), 130. old. (hasonlóan), 136. old. (benzil-aminnal), 140. old. (névelő), 146. old. (az aminok addíciója az iminekre, nem fordítva), 150. old. (**4PA** helyett **4PN** kell), 157. old. (elválasztás), 159. old. (voltak), 169. old. (hiányzik az el), 174. old. (toloulban; a másrészt viszont együttes használata felesleges), a hivatkozások megadásánál néhány írásjel hiányzik (pl.: [24-27]).

Néhány megjegyzés: az értekezésben szereplő szerves vegyületek neveinek rövidítésére használt betűkombinációk, különösen a heterociklusos nitrilektől kezdve már nehezen követhetők, érdemes lett volna a vegyületek számozását alkalmazni. Nitrilek reakciói során több táblázatban megadta a melléktermék összetételt, amelyben a kiindulási anyag mennyisége is fel van tüntetve. Így viszonylag nehezen értelmezhető adatokat látunk, hiszen a megmaradt nitril mennyisége adja meg a konverziót, amennyiben nem a hidrogénfogyásból lett számolva. A 118. oldalon az szerepel, hogy a reakció a második hidrogénezés során dezaktiválódott, azonban ez valószínű már az első során megtörtént, így a másodikban már csökkent aktivitással működött. A 173. és 176. oldalon (vagy akár mindenhol) a H_2-felvétel görbéket a szemléltetés szempontjából jobb lett volna mmol-ban ábrázolni.

Mindezek a megjegyzések nem vonják kétségbe, hogy egy rendkívül kiterjedt és értékes munkának az összesítését látjuk az értekezésben, érdekes új eredményekkel és a mai ismeretanyag alapján helyesen értelmezve. **A szerző által kiemelt és a tézispontokban összefoglalt eredményeket és következtetéseket új tudományos eredményekként elfogadom**, kiemelve ezek közül a következőket, amelyek véleményem szerint hiánypótlók és jelentősen hozzájárultak a terület fejlődéséhez:

1. Pirrolok hidrogénezése során megállapított egy méregérzékenységi sort három nemesfém-katalizátor használatával és ezek alapján behatóan vizsgálta 1-metilpirrol hidrogénezését ruténium és ródium katalizátorokon. Ruténiummal váratlan aktivitás növekedést mutatott ki a katalizátor újrahasználatakor, míg a ródium alkalmazásával savas utókezelés kedvezően hatott a katalizátor visszaforgathatóságára, amely azonban hordozófüggőnek bizonyult. Az eltérő adszorpciós módjukkal magyarázta 2-szubsztituált-1-metilpirrolok hidrogénezésekor tapasztalt eltérő viselkedéseket, amely tapasztalatok alapján előreláthatóvá vált az ilyen szerkezetűn pirrolszármazékok gyűrűtelítésének lehetősége.
2. Szelektív módszert sikerült fejleszteni benzonitril és homolog nitrilek szelektív hidrogénezésére primeraminokká, amelyek során kulcsjelentőségű szerepe volt az enyhén savas szervetlen adaléknak és az alkalmazott egymással nem elegyedő kétkomponensű folyadék fázisnak. Kimutatta, hogy míg palládium benzonitril esetében kiváló választás, addig a hosszabb szénláncú nitrilek platina katalizátoron nagyobb primeramin szelektivitással mentek végbe, amely jelenséget a nitrilek adszorpciójának módjával magyarázta kvantumkémiai számítások alapján. Kimutatta, hogy piridinkarbonitrilek hidrogénezésekor palládium katalizátoron a reakció egyszerűen szabályozható a piridin- vagy piperidinszármazék keletkezésének irányába egy megfelelő savas adalék mennyiségének változtatásával, az előbbi termékeket célzó hidrogénezéseket csak vízben végezve.
3. Számos gyógyszeripari jelentőségű amint állított elő különböző funkciós csoportok amincsoporttá való alakításával palládiumkatalizált hidrogénezésekkel. Ezek között volt 2-arilnitrociklohexán-származékok szelektív átalakításai vagy egy optikailag tiszta 1,2-aminoalkoholból származó imin hidrogénezése, ez utóbbi reakcióban egy új módszert, az úgynevezett „átkristályosító hidrogénezést” vezetve be, amely során nagy tisztaságú termék

igen kedvező előállítása vált lehetővé megfelelő oldószer használatával. Vizsgálta egy optikailag tiszta védett oxetán és három azetidinszármazék hidrogenolitikus gyűrűnyitását és a védőcsoportok eltávolítását palládium katalizátoron, értékes 1,4-aminoalkoholokat állítva elő, amelyeket pirrolidinszármazékokká alakított. Végül 4-nitrofenilecetsavat két egymást követő egy-üstben kivitelezett lépéssel a megfelelő 4-aminociklohexán-származékká alakította, amely vegyület fontos gyógyszeripari intermedier.

A felsorolt kiemelt eredményekhez vezető kísérleti munka és értelemzések leírásának olvasása során számos kérdésem merült fel, amelyek közül a következőkben sorolnék fel néhányat, várva a szerző válaszait:

1. Néhány kérdésem lenne az eredmények értékelésével kapcsolatban. A katalizátorok aktivitásának összehasonlítására minden alkalommal a kezdeti sebességet $Ndm^3\ H_2\ g_{fém}^{-1}\ h^{-1}$ mértékegységben adta meg. Nem lett volna érzékletesebb a különböző katalizátorok összehasonlításához (például a 8., 17., 34., 35., 36. táblázatokban) a felületi atomokra számolt sebességeket (úgynevezett átalakítási frekvenciát, TOF) megadni a katalizátorok diszperzitásának ismeretében? A kezdeti sebességek számolása nulla perctől (nulla konverziótól), nem mindig ad valós eredményeket, különösen, ha egy indukciós periodus is lejátszódhat. Az előkezelés mellőzésével a keverés indításánál gyakran előfordul, hogy a H_2 oldódása és a katalizátor felületének telítése hidrogénnel növeli a látszólagos H_2 fogyást a kezdeti időszakban. Hogyan vette figyelembe ezeket a hatásokat, illetve nem találja célravezetőbbnek az 5% és 15% közötti konverzióknak megfelelő fogyásokat használni erre a célra (amennyiben ez lineáris viselkedést mutat)? Ugyanakkor számomra kockázatosnak tűnik a konverziók számolása a hidrogénfogyások alapján olyan bonyolult reakciókban, mint a nitrilek hidrogénezése, amelyekben hidrogén szükséges a melléktermékek kialakulásához is, beleértve a szekunder- és tercieraminok keletkezését és hidrogenolízisét, különösen a nem túl jó szelektivitásokat adó molekulák reakcióiban. Hogyan vette ezt figyelembe a köztes konverziók számolásánál?

2. Feltűnő, hogy a méregérzékenységi sor felállításához bemutatott eredményekhez a három katalizátoron három különböző pirrolszármazékot használt, mi több az egyik reakcióiban hexán és metanol elegyben hidrogénezett. Biztos abban, hogy így megfelelő adatokat kapott az eredmények összehasonlításához illetve a méregérzékenységi sor meghatározásához? Vizsgálta-e mindhárom pirrolszármazék hidrogénezését a három katalizátoron?

3. Az 1-metilpirrol hidrogénezése ruténium katalizátor első használatakor egy tranziens szakaszt adott, majd a további felhasználások alkalmával már gyors reakciók játszódtak le 25°C-on is. Mivel kísérleti eredményei arra utalnak, hogy ezt egy felületi RuO_2–réteg okozza, nem próbálta ezt alátámasztani a katalizátor előkezelésével magasabb hőmérsékleten (100-200°C) H_2 áramban? A savas utókezelést ecetsavoldattal végezte. Mire számít más, erősebb szerves sav (oxálsav, citromsav) alkalmazásával végzett utókezelés lehet-e hatásosabb, akár a ruténium, akár a ródium által katalizált reakciókban?

4. A ródium katalizátor veszteségének hatását is vizsgálta, azonban mivel a katalizátor/szubsztrátum arányt állandó értéken tartotta a visszaforgatásokban és a 10. táblázat alapján ugyanakkora mennyiségű oldószerben végezte a reakciókat a katalizátor és az 1-metilpirrol koncentrációja fokozatosan csökkent, míg az alapreakcióban csak a katalizátoré. Talán érdemes lett volna az újrahasználat során az oldószer mennyiségét a kiindulási anyag mennyiségéhez igazítani, hogy jobban összehasonlítható adatokat kapjon.

5. A 2-es helyzetben karboxicsoportot tartalmazó 1-metilpirrolszármazékok hidrogénezése nem sikerült. Tudna-e javasolni más módszert vagy katalitikus rendszert, amely alkalmas lehet ezekben a származékokban található pirrolgyűrű telítésére?

6. Érdemes kiemelni a két nemelegyedő oldószer használatát nitrilek hidrogénezésére és a savas NaH_2PO_4 adalék sikeres alkalmazását. Ez utóbbinak lehet-e szerepe a katalitikusan aktív felület módosításában is, amely hozzájárulhat kedvező primeramin szelektivitások eléréséhez vagy csak az aminnal való sóképzés útján befolyásolja ezt? Próbálta-e a katalizátor felületét reakció előtt módosítani az adalékkal, majd a reakciót ennek hozzáadása nélkül végezni? Talán érdemes lett volna kipróbálni más hasonló adalékot is, úgymint a LiH_2PO_4, KH_2PO_4, $NaHSO_4$. Ugyan a nyomást nem emelte 6 bar fölé (gyakorlati kivitelezéshez köthető okokból), mire számít, növelhető-e a primeramin szelektivitás nagyobb, 10-30 bar H_2 nyomás alkalmazásával?

7. A benzonitril és homologjai és a piridinkarbonitrilek hidrogénezésekor elért szelektivitásbeli különbségeket a megfelelő iminek adszorpciós erősségével és az adszorbeált molekula térbeli pozíciójával magyarázta. Azonban érdemes figyelembe venni a nitrilek hidrogénezésének szerkezetérzékenységét is (pl. Nature Communications 12 (2021) art. nr. 6194), amit a modellezésben használt fémszeleteken nem lehetséges számításba venni. Elképzelhető hogy a homolog sorban vagy a piridil-izomerek esetében az a szerkezetérzékenység jelentős hatással van a szelektivitásokra? A számítások ugyancsak nem adnak magyarázatot a tercieramin melléktermék döntő mennyiségű képződésére palládiumon, mivel magyarázható ez?

8. Nitrilek hidrogénezésének köztitermékének, azaz a megfelelő iminek előállításával és hidrogénezésével talán további információkat kaphatott volna a reakciót befolyásoló paraméterek szerepéről. Készültek-e ilyen mérések és mire számít hogyan játszódnak le ezek a reakciók benzonitril és homologjaiból keletkező, más úton előállított tiszta iminek használatával?

9. Piridinkarbonitrilek hidrogénezésére egy érdekes megoldást fejlesztett, amely lehetővé teszi csak a nitrilcsoport vagy a nitrilcsoport és az aromás gyűrű együttes hidrogénezését is a savadalék mennyiségétől és oldószertől függően. Kivétel a 2-piridinkarbonitril, amelyik a piperidingyűrűs terméket csak kis mennyiségben adta, számos melléktermék képződése mellett. Ezek közül a 2-(*N*-metilaminometil)piperidin keletkezését hogyan magyarázza?

10. Érdekes a leírt „átkristályosító” hidrogénezés hexánban, amely során egy optikailag tiszta imint használt kiindulás anyagként. Próbálta a reakciót elvégezni racém vagy az *R* enantiomerből készült kiindulási anyaggal? Milyen hatással lehet ez a kristályosodásra?

11. Az oxetán gyűrűnyitása során kapott *N*-benzoil diolszármazék keletkezését metil-benzoát képződésével magyarázta, amit GC-MS-mérésekkel kimutatott. Elképzelhető, hogy ez a termék O→N 1,2-acilvándorlás következményeként is keletkezik, amely bázikus vagy semleges közegben lejátszódhat? Végül a 4-nitrofenilecetsav hidrogénezésekor kapott *cisz*/*transz*-2-(4-aminociklohexil)ecetsav izomerarányát meghatározta-e? Tett-e próbálkozásokat ennek az aránynak a befolyásolására, akár a katalizátor jellemzőinek hangolásával, akár a fémfelület módosításával?

A továbbiakban kiemelném, hogy a Magyar Tudományos Művek Tára alapján Hegedűs László tudományos teljesítménye kétségtelenül megfelel az akadémiai doktori fokozat megszerzéséhez szükséges elvárásoknak, azaz összes közleményeinek száma 85, amelyből 55 rangos külföldi kiadású folyóiratban angol nyelven megjelent folyóiratcikk, független hivatkozások száma 950 feletti, Hirsch index 17 (független hivatkozások alapján). Kutatómunkája során elért eredményei olyan új megoldásokhoz vezettek, amelyek mind elméleti, mind gyakorlati szempontból jelentősen hozzájárultak számos nitrogéntartalmú szerves vegyület szintézisének gazdaságos megvalósításához heterogén katalitikus hidrogénezés alkalmazásával. Végül a fentiekben felsorolt megjegyzések és észrevételek, valamint a feltett kérdések nem kérdőjelezik meg a munka és a dolgozat magas színvonalát, **a tézispontok újdonságjellegét, így a doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom**.

Szőllősi György

Szeged, 2026. november 11.

Szőllősi György, DSc